

PCT

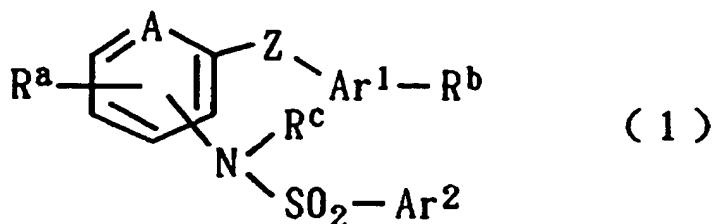
世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 C07C 311/08, 311/21, 323/49, C07D 213/76, 213/38, 295/12, 295/18, 217/22, 215/40, 401/12, 401/04, A61K 31/18, 31/44, 31/40, 31/535, 31/47, 31/445, 31/495	A1	(11) 国際公開番号 WO99/50237 (43) 国際公開日 1999年10月7日(07.10.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/01621		横田静昌(YOKOTA, Shizumasa)[JP/JP] 〒350-2211 埼玉県鶴ヶ島市脚折町1-1-6 Saitama, (JP)
(22) 国際出願日 1999年3月30日(30.03.99)		佐々木智満(SASAKI, Tomomitsu)[JP/JP] 〒362-0072 埼玉県上尾市中妻3-20-1-106 Saitama, (JP)
(30) 優先権データ 特願平10/83804 1998年3月30日(30.03.98) JP		谷島由美(YAJIMA, Yumi)[JP/JP] 〒270-2251 千葉県松戸市金ヶ作394-17 Chiba, (JP)
(71) 出願人 ; および (72) 発明者 日高弘義(HIDAKA, Hiroyoshi)[JP/JP] 〒468-0063 愛知県名古屋市天白区音聞山607番地 Aichi, (JP)		(74) 代理人 弁理士 有賀三幸, 外(ARUGA, Mitsuyuki et al.) 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル Tokyo, (JP)
(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 井上 扇(INOUE, Tsutomu)[JP/JP] 〒274-0806 千葉県船橋市二和西1-8-2-201 Chiba, (JP)		(81) 指定国 CA, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)
梅澤 黙(UMEZAWA, Isao)[JP/JP] 〒115-0055 東京都北区赤羽西2-21-16 Tokyo, (JP)		添付公開書類 国際調査報告書
中野浩行(NAKANO, Hiroyuki)[JP/JP] 〒195-0053 東京都町田市能ヶ谷町380-1, 1-306 Tokyo, (JP)		
中村 洋(NAKAMURA, Hiroshi)[JP/JP] 〒270-0141 千葉県流山市松ヶ丘5-690-10 Chiba, (JP)		
渡部尚文(WATANABE, Naofumi)[JP/JP] 〒206-0823 東京都稻城市平尾2-78-11 Tokyo, (JP)		

(54)Title: SULFONAMIDE DERIVATIVES AND DRUGS CONTAINING THE SAME AS THE ACTIVE INGREDIENT

(54)発明の名称 スルファンアミド誘導体およびこれを有効成分とする医薬



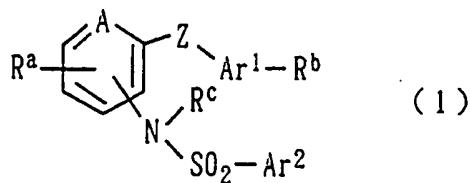
(57) Abstract

Sulfonamide derivatives represented by general formula (1) or salts thereof, wherein A represents nitrogen, -CH=, etc.; Z represents oxygen, etc.; Ar¹ represents aryl, etc.; Ar² represents alkyl, etc.; R^a represents hydrogen, etc.; R^b represents halogeno, etc.; and R^c represents alkyl, etc. Because of having radical-scavenging effect, gastric secretion-potentiating effect, anti-HP bacterial effect, etc., these compounds are useful as remedies for peptic ulcer.

BEST AVAILABLE COPY

(57)要約

本発明は、次の一般式(1)



(式中、Aは窒素原子、-CH=等を示し、Zは酸素原子等を示し、Ar¹-R^bはアリール基等を示し、Ar²はアルキル基等を示し、R^cは水素原子等を示し、R^dはハロゲン原子等を示し、R^eはアルキル基等を示す)

で表されるスルフォンアミド誘導体又はその塩、およびこれを有効成分とする医薬に関する。

この化合物は、ラジカルスカベンジ作用、胃粘液分泌増強作用、抗H P菌作用などを併せ持ち、消化性潰瘍治療剤として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AL アルベニア	EE エストニア	LC セントルシア	SD スーダン
AM アルメニア	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AT オーストリア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AU オーストラリア	FR フランス	LR リベリア	SI スロヴェニア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LS レソト	SK スロバキア
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LT リトアニア	SL シエラ・レオネ
BB バルバドス	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BE ベルギー	GE グルジア	LV ラトヴィア	SZ スウェーデン
BF ブルガリア・ファソ	GH ガーナ	MA モロッコ	TG トーゴー
BG ブルガリア	GM ガンビア	MC モナコ	TJ タジキスタン
BJ ベナン	GN ギニア	MD モルドヴァ	TZ タンザニア
BR ブラジル	GW ギニア・ビサオ	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BY ベラルーシ	GR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
CA カナダ	HR クロアチア	共和国	TT トリニダッド・トバゴ
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	ML マリ	UA ウクライナ
CG コンゴー	ID インドネシア	MN モンゴル	UG ウガンダ
CH スイス	IE アイルランド	MR モーリタニア	US 米国
CI コートジボアール	IL イスラエル	MW マラウイ	UZ ウズベキスタン
CM カメルーン	IN インド	MX メキシコ	VN ヴィエトナム
CN 中国	IS アイスランド	NE ニジェール	YU ユーゴスラビア
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NL オランダ	ZA 南アフリカ共和国
CU キューバ	JP 日本	NO ノルウェー	ZW ジンバブエ
CY キプロス	KE ケニア	NZ ニュー・ジーランド	
CZ チェコ	KG キルギスタン	PL ポーランド	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	PT ポルトガル	
DK デンマーク	KR 韓国	RO ルーマニア	

明細書

スルフォンアミド誘導体およびこれを有効成分とする医薬

技術分野

本発明は、優れた消化性潰瘍治療作用を有する新規なスルフォンアミド誘導体およびこれを有効成分とする医薬に関する。

背景技術

消化性潰瘍治療剤はShayのバランス説に基づく攻撃因子の抑制と防御因子の増強が薬物療法の基本とされ、これらの考えに基づいた無機製剤などの制酸剤とイソプレン化合物などの粘膜保護剤による療法が長い間行われていた。1980年代に入って酸分泌抑制剤であるH₂-受容体拮抗剤（以下「H₂-RA」という）のグアニジン誘導体が開発され、従来にない速効性と高い治癒率を示したのに続いて、1990年代には作用部位を異にする酸分泌抑制剤のプロトンポンプインヒビター（以下「PPI」という）であるスルフィニルベンツイミダゾール誘導体が開発された。PPIの胃酸分泌抑制作用はH₂-RAよりさらに強く粘膜保護作用と共に再発の原因といわれたヘリコバクターピロリ菌（以下「HP菌」という）に対する除菌効果も報告され、潰瘍治療剤は完成されたものとも考えられた。

大きな期待と共に登場したH₂-RA、PPIであったが、使用が広範囲になるに従い、H₂-RAでは治癒しない潰瘍が明らかになると共に、治癒後の投薬停止と共に発生する潰瘍再発率の高さが問題視され、PPIについても連用によってエンテロクロマフィン様細胞（enterochromaffin like cell）の過形成、高ガストリン血症、胃カルチノイドの出現などが報告されて、投薬量の制限が規定された。更に単剤療法に於ては抗HP菌効果の不足または無効が指摘されて、

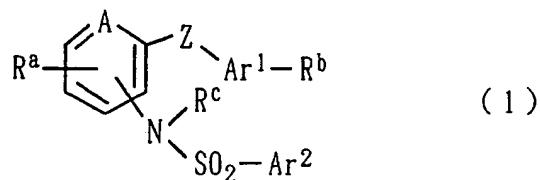
$\text{H}_2-\text{R A}$ 、 PPI とクラリスロマイシンなどの抗菌剤の併用が提案され、その他の抗菌剤との種々の組み合わせの臨床的試験が報告されている。しかしこの併用療法も除菌率の頭打ち、抗菌剤の用量の増加、副作用、耐性菌の出現などがある、未だ確定したものはなく、更に抗菌剤を2剤とした3剤併用療法が提案され、抗HP菌作用を有する消化性潰瘍治療剤は事実上、存在していないのが現状である。その他にも胃粘膜病変とフリーラジカルの相関なども問題とされ、酸分泌抑制作用のみについては目的は達成されたものの、消化性潰瘍治療剤としてはまだ多くの課題が残されている。

従って、本発明の目的は胃酸分泌抑制作用のみならず、抗HP菌効果や胃粘液分泌増強作用なども有し、消化性潰瘍治療剤として有用な化合物を提供することにある。

発明の開示

本発明者らは芳香族スルフォンアミド化合物に着目し、種々検討してきたところ、後記一般式(1)で表されるスルフォンアミド誘導体が、我々が先に出願したアミノベンジル誘導体、(特開平6-72979号公報)に比べ、更に優れた胃酸分泌抑制作用だけでなく抗HP菌作用および胃粘液分泌増強作用を有し、消化性潰瘍治療剤として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、次の一般式(1)



(式中、Aは窒素原子又は基-C(R')=を示し；

Zは単結合、酸素原子、硫黄原子、イミノ基、

$-N(R^2)-(CH_2)_n-$ 、 $-N(R^2)-(CH_2)_n-N(R^3)-$ 、 $-N(R^2)-(CH_2)_n-O-$ 、
 $-N(R^2)-(CH_2)_n-S-$ 、 $-N(R^2)-(CH_2)_n-NHSO_2-$ 、 $-N(R^2)-CH_2CH=CH-$ 、
 $-O(CH_2)_n-N(R^3)-$ 、又は $-N(R^2)-(CH_2)_n-O-CH_2-$ を示し；

Ar^1 は芳香族炭化水素基、又は飽和もしくは不飽和の複素環式基を示し；

Ar^2 はハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、アセトアミド基およびニトロ基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基が置換していてもよいフェニル基、アルキル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、チエニル基又はピリジル基を示し；

R^* は水素原子、モルフォリノイル基、アルコキシ基又はアミノアルコキシ基を示し；

R^b は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基又はアルコキシ基を示し；

R^c は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基又はハロゲノベンゼンスルフォニル基を示し；

R^1 は水素原子を示すか、 R^2 と一緒にになってトリメチレン基を形成し；

R^2 は水素原子、アルキル基、ジアルキルアミノアルキル基、ベンジル基、ハロゲノフェニル基又はハロゲノベンゼンスルホニル基を示すか、 R^1 と一緒にになってトリメチレン基を形成するか、 R^3 と一緒にになってエタンジオイル基又はアルキレン基を形成し；

R^3 は水素原子、アルキル基、ヒドロキシオキザリル基、アルカノイル基、スルフォニル基、アルコキシカルボニル基、ハロゲノベンゼンスルフォニル基を示すか、又は R^2 と一緒にになってエタンジオイル基もしくはアルキレン基を形成し；

n は 2 ~ 4 の数を示す

ただし、 Ar^2 がイソキノリル基のとき、乙は $-N(R^2)-CH_2-CH=CH-$ ではない)

で表されるスルフォンアミド誘導体又はその塩を提供するものである。

また、本発明は、上記一般式（1）で表されるスルフォンアミド誘導体又はその塩を有効成分とする医薬を提供するものである。

また、本発明は、上記一般式（1）で表されるスルフォンアミド誘導体又はその塩および薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物を提供するものである。

また、本発明は、上記一般式（1）で表されるスルフォンアミド誘導体又はその塩の医薬としての使用を提供するものである。

更に、本発明は、上記一般式（1）で表されるスルフォンアミド誘導体又はその塩の有効量を投与することを特徴とする消化性潰瘍の処置方法を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

一般式（1）中、Aは窒素原子又は基-C（R¹）=を示す。すなわち、Aが窒素原子の場合は、ピリジン環を構成し、R¹が水素原子である場合はベンゼン環を構成し、R¹がR²と一緒になってトリメチレン基を形成する場合は、テトラヒドロキノリン環等を構成する。

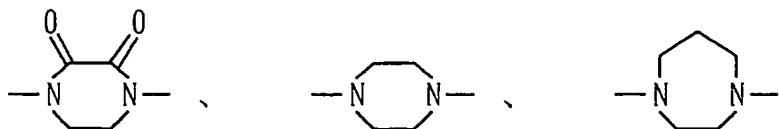
一般式（1）中、Zで示される基において、R²およびR³で示されるハロゲンフェニル基、ハロゲンベンゼンスルfonyl基のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。また、R²およびR³において、アルキル基又はジアルキルアミノアルキル基のアルキル部分としては、炭素数1～4のものが好ましく、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基が挙げられるが、就中、メチル基又はエチル基が特に好ましく更にメチル基が好ましい。アルコキシカルボニル基のアルコキシ部分としては、炭素数1～4のものが好ましく、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブ

トキシ基等が例示され、特に t -ブロキシカルボニル基としては t -ブロキシカルボニル基が好ましく、アルコキシカルボニル基としては t -ブロキシカルボニル基が好ましい。R² と R³ により構成されるアルキレン基としては、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基が例示されるが、就中、エチレン基、トリメチレン基が好ましい。

Zで示される基におけるnは2～4の数であるが、2又は3がより好ましい。

Zで示される基をより具体的に示せば、単結合、酸素原子、硫黄原子、イミノ基(-NH-)、-N(R²)-(CH₂)₂-、-N(R²)-(CH₂)₃-、-N(R²)-(CH₂)₂-N(R³)-、-N(R²)-(CH₂)₃-N(R³)-、-N(R²)-(CH₂)₂O-、-N(R²)-(CH₂)₃-O-、-N(R²)-(CH₂)₂S-、-N(R²)-(CH₂)₃S-、-N(R²)-(CH₂)₂-NHSO₂-、-N(R²)-CH₂-CH=CH-、-O(CH₂)₂-N(R³)-、-O(CH₂)₃-N(R³)-、-N(R²)-(CH₂)₂-O-CH₂- 等が挙げられる。

またR² と R³ が一緒になってエタンジオイル基やアルキレン基を形成した例としては、



などが挙げられる。

ただし、Ar² がイソキノリル基であるときは、Zは-N(R²)-CH₂-CH=CH-ではない。

一般式(1)中、Ar¹で示される芳香族炭化水素基としては、フェニル基、ナフチル基が例示されるが、フェニル基が好ましい。複素環式基としては、飽和でも不飽和であってもよい。また、当該複素環式基を構成するヘテロ原子としては窒素原子、酸素原子、硫黄原子が挙げられる。また、当該複素環式基の具体例としては、ピリジル基、チエニル基、フリル基、ピリミジル基、インドリル基、イミダゾリル基、クマリニル基、フタルイミジル基、キノリル基、テトラゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、モル

フォリノ基、ピペラジノ基等が挙げられる。就中、モルフォリノ基又はピペラジノ基が好ましい。なお、Zが単結合の場合、Ar¹はモルフォリノ基又はピペラジノ基が好ましい。

一般式(1)中のAr²において、アルキル基としては、炭素数1～20のものが好ましく、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基、n-ヘキシル基、i-ヘキシル基、n-ヘプチル基、n-オクチル基、n-ノニル基、n-デシル基、n-ウンデシル基、n-ドデシル基、n-トリデシル基、n-テトラデシル基、n-ペンタデシル基、n-ヘキサデシル基、n-ヘプタデシル基、n-オクタデシル基、n-ノナデシル基、n-イコシル基等が挙げられ、就中、炭素数1～8のものが特に好ましい。一方、フェニル基の置換基としてのアルキル基も、上記と同様なものが挙げられるが、特に炭素数1～4のものが好ましく、更にメチル基又はエチル基が好ましい。またハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられ、アルコキシ基としては、炭素数1～4のものが好ましく、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基が挙げられ、就中メトキシ基が特に好ましい。

一般式(1)中、R^aで示されるアルコキシ基、アミノアルコキシ基のアルコキ部分、R^bのアルコキシ基としては、炭素数1～4のものが好ましく、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基が挙げられる。またR^a及びR^bのアルキル基としては、炭素数1～8のものが好ましく、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基、n-ヘキシル基、i-ヘキシル基、n-ヘプチル基、i-ヘプチル基、n-

オクチル基、i-オクチル基等が挙げられ、就中、R^bとしてはメチル基が、特に好ましく、R^cとしてはメチル基、エチル基、n-プロピル基が特に好ましい。R^bのハロゲン原子、R^cのハロゲノベンゼンスルフォニル基のハロゲン原子部分としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

またR^dで示されるアルキル基に置換し得る基としては、アミノ基；ジアルキルアミノ基（好ましくはジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等のジC₁₋₄アルキルアミノ基）；アミノアルコキシ基（好ましくはアミノ-C₁₋₄アルコキシ基）、ジアルキルアミノアルコキシ基（好ましくはジC₁₋₄アルキルアミノアルコキシ基）；ピリリジノ基、ピリジル基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルフォリノ基、イミダゾリル基等の複素環式基；水酸基；2-シアノ-3-C₁₋₄アルキルグアニジノ基；C₁₋₄アルコキシオキザリルアミノ-C₁₋₄アルコキシ基；C₃₋₆シクロアルキルウレайдC₁₋₄アルコキシ基；グアニジノ基；ハロゲノフェニルオキシ基；C₁₋₄アルコキシカルボニルアミノ基；ハロゲン原子；モノC₁₋₄アルキルアミノ基；ヒドロキシC₁₋₄アルキルアミノ基；C₁₋₄アルコキカルボニルアミノC₁₋₄アルコキシ基等が挙げられる。これら置換基中のC₁₋₄アルキルとしては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基が例示される。また置換基中のC₁₋₄アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、t-ブトキシ基が例示される。

かかるR^eとしては、アミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノアルコキシ基、ジアルキルアミノアルコキシ基、複素環式基、ヒドロキシ基から選ばれる置換基を有するアルキル基がより好ましい。

一般式(1)で表されるスルфон・アミド誘導体において、式中、Zとしては、-NH(CH₂)_nO-、-NH(CH₂)_nNH、=N(CH₂)_nN=、=N(CH₂)_nO-、酸素原子が好ましく、Ar¹としては、フェニル基が好ましく、Ar²としてはハロゲノフェニル基が

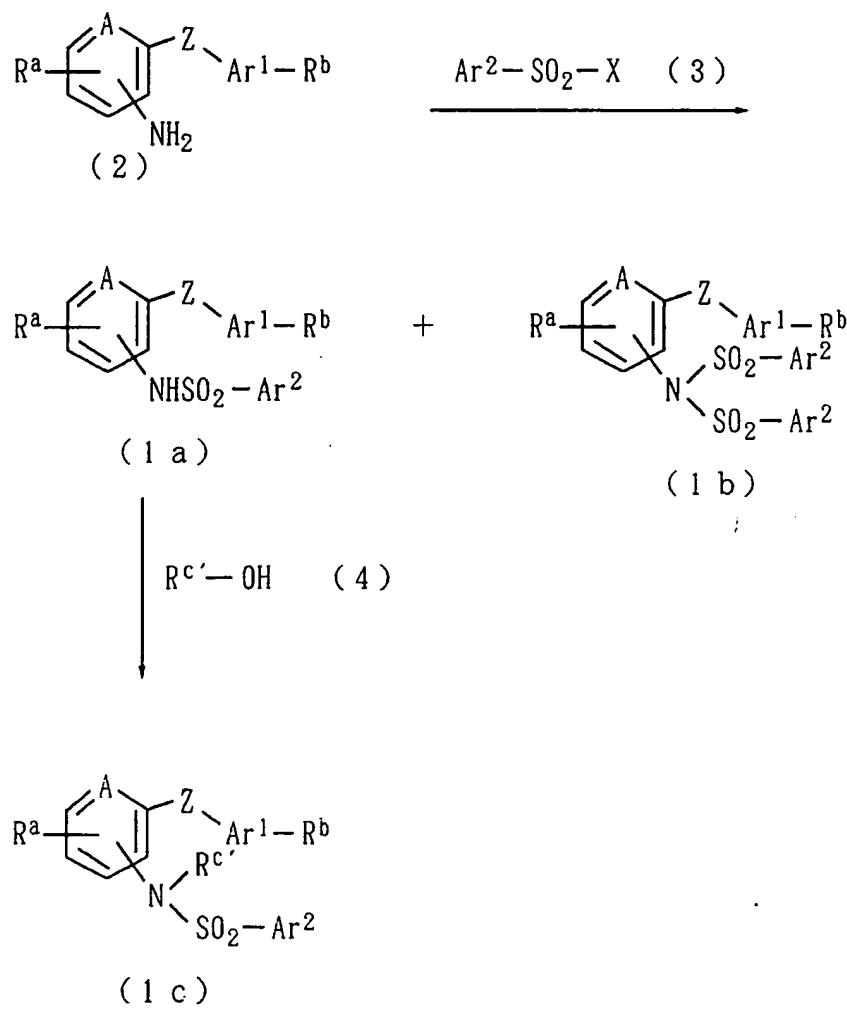
好ましく、特にクロロフェニル基が好ましい。またR^aとしては水素原子が好ましく、R^bとしてはハロゲン原子、特に塩素原子が好ましく、R^cとしてはジメチルアミノエチル基、アミノエトキシエチル基、ピペリジルエチル基、アミノペニチル基、水素原子、ピロリジルエチル基、アミノエチル基等が好ましい。

本発明のスルファンアミド誘導体(1)の塩としては、薬学的に許容される塩であれば特に制限されず、そのような塩としては、好適にはナトリウム塩、カリウム塩又はカルシウム塩のようなアルカリ金属又はアルカリ土類金属の塩；フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩；炭酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機塩；メタンスルファン酸塩、トリフルオロメタンスルファン酸塩、エタンスルファン酸塩のような低級アルキルスルファン酸塩；ベンゼンスルファン酸塩、p-トルエンスルファン酸塩のようなアリールスルファン酸塩；スマール酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；およびグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

また本発明には、スルファンアミド誘導体の水和物、薬学的に許容される各種溶媒和物や結晶多形のもの等も含まれる。

本発明のスルファンアミド誘導体(1)は、例えば次の方法1に従って製造することができる。

方法 1 :



(式中、Xはハロゲン原子を示し、R^{c'}は置換基を有していてもよいアルキル基を示し、A、Z、Ar¹、Ar²、R^aおよびR^bは前記と同じ)

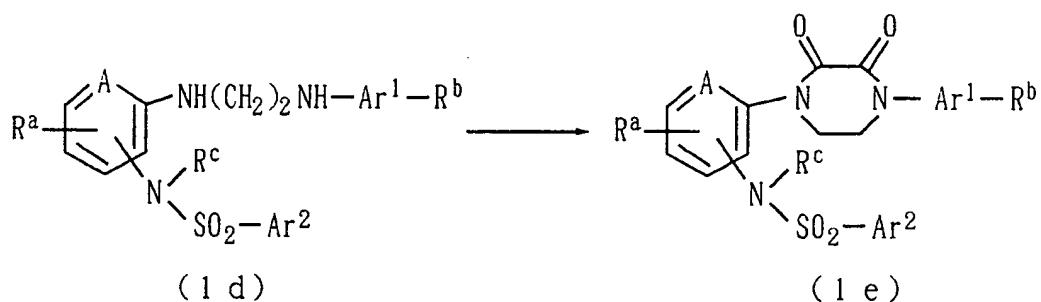
すなわち、アミン化合物（2）にスルフォニルハライド（3）を反応させればモノスルфонアミド体（1a）およびジスルfonアミド体（1b）が得られ、更にモノスルfonアミド体（1a）にアルコール類（4）を反応させれば化合物（1c）が得られる。

ここで、化合物（2）とスルfonニルハライド（3）との反応は、通常の酸ア

ミド形成反応と同様にピリジン等の塩基の存在下に行うのが好ましい。また、化合物（1a）とアルコール類（4）との反応は、トリフェニルfosfinとジイソプロピルアゾジカルボキシレートを用いる光延反応でも行えるが、常法であるアルコールをハロゲン化した後、アミドのアルカリ金属塩と反応させたり、アルコールをスルfonyl酸エステル化した後、同様にアミドのアルカリ金属塩と反応させて行うのが好ましい。

なお、ここで原料として用いられるアミン化合物(2)は、フェニレンジアミン類、ニトロベンゼン類、ニトロピリジン類などを原料として用い、これに R^b-Ar^1-Z- を導入し、ニトロ基をアミノ基に還元することにより得ることができる。

また、本発明のスルフォンアミド誘導体(1)のうち、Z部分、R^a部分に特殊な構造を有する化合物は、例えば以下の如くして得ることができる。



(式中、 A 、 A^{-1} 、 A^{-2} 、 R^a 、 R^b および R^c は前記と同じ)

化合物 (1 d) にオキザリルクロリドを反応させれば、Zがピペラジンジオン構造を有する化合物 (1 e) が得られる。

得られた本発明化合物の各種の塩への変換は常法により行われる。

本発明のスルファンアミド誘導体は胃酸分泌抑制作用、抗潰瘍作用とともにラジカルスカベンジ作用、胃粘液分泌増強作用、抗H P菌作用をも併せ持っており、消化性潰瘍治療剤として理想的である。

本発明のスルフォンアミド誘導体（1）を含有する医薬は、経口、非経口いずれの方法によっても投与することが可能であり、各種の剤型、例えば散剤、顆粒剤、錠剤、糖衣錠、カプセル剤等の経口投与剤；皮下、筋肉もしくは静脈注射剤；坐剤等とすることができます。

上記製剤化は、スルフォンアミド誘導体（1）単独又はスルフォンアミド誘導体（1）と賦形剤、增量剤、結合剤、湿潤化剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、矯味剤、香料、被覆剤等の薬学的に許容される担体を適宜組み合わせて処方することにより製造することができる。

斯くして得られた本発明医薬の投与量は、治療疾患、症状、投与ルート等によっても異なるが、一般的に成人において、スルフォンアミド誘導体（1）として3～1,000mg／日、好ましくは10～500mg／日であり、これを通常1日1～4回に分けて投与するのが好適である。

実施例

以下、本発明を実施例により更に詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

参考例 1

N-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-o-フェニレンジアミン

2-(4-クロロフェノキシエタノール)30gとトリフェニルホスフィン45.5gとのテトラヒドロフラン溶液100mlに四臭化炭素57.7gのテトラヒドロフラン溶液50mlを氷冷攪拌下30分かけて滴下した。発熱がおさまった後、室温で1時間攪拌し析出物をろ去し、溶媒を減圧留去した。残渣にエーテルを加え室温で攪拌し析出物をろ去し、溶媒を減圧留去した。この操作を析出物が出なくなるまで繰り返した。このようにして得られた油状物をトルエン200mlに溶かしo-フェニレンジアミン51.92gを加え16時間加熱還流した。室温まで冷却した後、反応液にクロロホルムを加え不溶物をろ去し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラム

ラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘキサン-酢酸エチル=5:1）で精製した後、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し白色結晶として目的物30.7gを得た。

Mp. : 95-97°C

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.23 (2H, d, J=8.91Hz), 6.85 (2H, d, J=8.91Hz), 6.81 (1H, m),
6.73 (3H, m), 4.17 (2H, t, J=4.94Hz), 3.50 (2H, t, J=4.94Hz)

実施例 1

N-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-N'-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-o-フェニレンジアミン

参考例1の生成物30.7gをピリジン100mlに溶解し、氷冷攪拌下4-クロロベンゼンスルフォニルクロリドを30分かけて加えた後、室温で30分攪拌した。過剰のピリジンを減圧留去した残渣に300mlの酢酸エチルを加えて溶かし、水、2規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。一晩放置して得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し目的物46.8gを白色結晶として得た。

Mp. : 142-143°C

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.67 (2H, d, J=8.91Hz), 7.39 (2H, d, J=8.91Hz), 7.24 (2H, d, J=8.91Hz),
7.15 (1H, m), 6.86 (2H, d, J=8.91Hz), 6.80 (1H, d, J=7.92Hz),
6.56 (2H, m), 6.17 (1H, brs), 4.09 (2H, t, J=5.28Hz),
3.49 (2H, t, J=5.28Hz)

実施例 2

N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-N-(2-ジメチルアミノエチル)-N'-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-o-フェニレンジアミン

実施例1の生成物10.71g、トリフェニルホスフィン9.63g、ジメチルアミノエタノール3.27gをテトラヒドロフラン60mlに溶解し、氷冷攪拌下ジイソプロピル

アゾジカルボキシレート7.43gを30分かけて滴下した。滴下終了後室温で1時間攪拌し、溶媒を減圧留去した。残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒；ヘキサン-酢酸エチル=3:1)次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒；ヘキサン-酢酸エチル=1:1からクロロホルム-メタノール=10:1)で精製した後、エーテル-ヘキサンから再結晶し目的物7.42gを結晶として得た。

Mp. : 99°C

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.65 (2H, d, J=8.58Hz), 7.41 (2H, d, J=8.58Hz), 7.25 (2H, d, J=8.91Hz),
7.18 (1H, m), 6.87 (2H, d, J=8.91Hz), 6.72 (1H, d, J=8.25Hz),
6.47 (2H, m), 5.78 (1H, brs), 4.08 (3H, m), 3.51 (2H, m),
3.12 (1H, m), 2.42 (1H, m), 2.22 (1H, m), 2.20 (6H, s)

実施例3

N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-N-(2-ジメチルアミノエチル)-N'-(2-(4-クロロフェノキシ)エチル)-O-フェニレンジアミン-1/2酒石酸塩

実施例2の生成物30gと酒石酸8.94gを精製水1176mlに熱時溶解し、減圧ろ過後、室温にて緩やかに攪拌しながら一晩放置した。析出した結晶をろ取し精製水を用い結晶を洗った。室温で4日間風乾した後、減圧条件下8時間乾燥し、目的物34.3gを白色結晶として得た。

Mp. : 84-86°C

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ :

7.72 (2H, d, J=8.58Hz), 7.62 (2H, d, J=8.58Hz), 7.36 (2H, d, J=8.91Hz),
7.18 (1H, m), 7.00 (2H, d, J=8.91Hz), 6.78 (1H, d, J=8.24Hz),
6.48 (2H, m), 4.18 (1H, s), 4.10 (2H, t, J=5.28Hz), 4.00 (1H, m),
3.46 (2H, t, J=5.28Hz), 3.18 (1H, m), 2.35 (1H, m), 2.22 (1H, m, 1H),

2.18 (6H, s)

実施例2におけるアルコールを種々相違させて以下の化合物を得た。

実施例4

N-[2-(2-アミノエトキシ)エチル]-N-(4-クロロベンゼンスルフ
オニル)-N'-(2-(4-クロロフェノキシ)エチル)-o-フェニレンジ
アミン酒石酸塩

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.64 (2H, d, J=8.58Hz), 7.43 (2H, d, J=8.58Hz), 7.23 (2H, d, J=8.90Hz),
7.16~7.19 (1H, m), 6.87 (2H, d, J=8.91Hz), 6.76 (1H, d, J=8.24Hz),
6.52 (1H, t, J=7.26Hz), 6.41 (1H, d, J=7.92Hz), 5.16 (1H, br),
4.00~4.13 (2H, m), 3.56 (2H, q, J=5.61Hz), 3.26~3.47 (5H, m),
2.74 (2H, t, J=5.28Hz)

実施例5

N-(4-クロロベンゼンスルfonyl)-N-[2-(2-ジメチルアミノ)
エトキシエチル]-N'-(2-(4-クロロフェノキシ)エチル)-o-フェ
ニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.34 (2H, d, J=8.58Hz), 7.26 (4H, s), 6.84 (2H, d, J=8.91Hz),
6.59 (1H, t, J=7.58Hz), 6.49 (1H, d, J=7.92Hz), 6.38 (1H, t, J=7.59Hz),
4.07 (1H, brt, J=5.28Hz), 4.07 (2H, t, J=5.31Hz), 3.64~3.68 (4H, br),
3.49~3.51 (2H, m), 3.28 (6H, s), 3.18~3.22 (3H, m)

実施例6

N-(4-クロロベンゼンスルfonyl)-N-(3-アミノプロピル)-N'
-(2-(4-クロロフェノキシ)エチル)-o-フェニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.58 (2H, d, J=8.58Hz), 7.42 (2H, d, J=8.58Hz), 7.22 (2H, d, J=9.23Hz),

7.18 (1H, t, J=8.58Hz) , 6.84 (2H, d, J=9.24Hz) , 6.74 (1H, d, J=7.26Hz) ,
 6.48 (1H, t, J=7.58Hz) , 6.28 (1H, d, J=7.92Hz) , 5.04 (1H, t, J=5.94Hz) ,
 4.08 (2H, t, J=5.62Hz) , 3.74~3.80 (1H, m) , 3.54 (2H, q, J=5.62Hz) ,
 3.02~3.08 (1H, m) , 2.86 (2H, t, J=7.26Hz)

実施例 7

N-(4-アミノブチル)-N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-N'-
 [2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-o-フェニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.59 (2H, d, J=8.58Hz) , 7.41 (2H, d, J=8.58Hz) , 7.22 (2H, d, J=9.23Hz) ,
 7.19 (1H, t, J=7.26Hz) , 6.85 (2H, d, J=9.24Hz) , 6.75 (1H, d, J=7.26Hz) ,
 6.48 (1H, t, J=6.26Hz) , 6.27 (1H, d, J=7.92Hz) , 5.06 (1H, t, J=6.27Hz) ,
 4.09 (2H, t, J=5.61Hz) , 3.58~3.80 (1H, m) ,
 3.55 (2H, q, J=5.6, 5.94Hz) , 3.03~3.08 (1H, m) ,
 2.86 (2H, t, J=7.26Hz) , 1.63~1.65 (2H, m) , 1.26~1.45 (3H, m)

実施例 8

N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-N-[2-(1-ピロリジノ)エチル]-N'-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-o-フェニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.65 (2H, d, J=8.58Hz) , 7.41 (2H, d, J=8.25Hz) , 7.24 (2H, d, J=9.56Hz) ,
 7.18 (1H, t, J=6.6Hz) , 6.86 (2H, d, J=8.91Hz) , 6.73 (1H, d, J=7.92Hz) ,
 6.42~6.50 (2H, m) , 5.71 (1H, brs) , 4.00~4.13 (2H, m) ,
 3.10~3.19 (1H, m) , 2.52~2.66 (3H, m) , 2.26~2.37 (3H, m) ,
 1.71 (4H, brs)

実施例 9

N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-N'

- [2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-o-フェニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ:

7.64 (2H, d, J=8.58Hz), 7.45 (2H, d, J=8.58Hz), 7.24 (2H, d, J=9.24Hz),
 7.18~7.23 (1H, m), 6.88 (2H, d, J=9.24Hz), 6.82~6.86 (1H, m),
 6.61 (1H, t, J=7.59Hz), 6.32 (1H, d, J=7.91Hz), 4.11~4.19 (4H, m),
 3.64~3.69 (1H, m), 3.55 (1H, br), 3.31~3.39 (1H, m),
 3.07~3.20 (2H, m)

実施例 1 0

N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-N-[3-(4-ピリジル)プロピル]-N' - [2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-o-フェニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ:

8.40 (2H, d, J=5.94Hz), 7.58 (2H, d, J=8.58Hz), 7.43 (2H, d, J=8.58Hz),
 7.20 (2H, d, J=8.91Hz), 7.18~7.20 (1H, m), 6.94 (1H, d, J=5.94Hz),
 6.80 (2H, d, J=9.24Hz), 6.53 (1H, t, J=7.26Hz), 6.30 (1H, d, J=7.58Hz),
 5.14 (1H, t, J=5.94Hz), 4.08~4.16 (3H, m), 3.80~3.90 (1H, m),
 3.57 (2H, q, J=4.39, 5.6Hz), 3.06~3.08 (1H, m), 2.53~2.69 (2H, m),
 1.65~1.81 (2H, m)

実施例 1 1

N-(2-アミノエチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルフォニル)-N'
 -[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-o-フェニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ:

7.62 (2H, d, J=8.91Hz), 7.23 (2H, d, J=8.90Hz), 7.17 (1H, t, J=7.58Hz),
 6.93 (2H, d, J=8.90Hz), 6.87 (2H, d, J=8.91Hz), 6.75 (1H, d, J=8.24Hz),
 6.51 (1H, t, J=7.26Hz), 6.34 (1H, d, J=7.59Hz), 4.14 (2H, t, J=5.81Hz),
 3.89~3.97 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.56 (2H, t, J=5.28Hz),

3.05~3.13 (1H, m), 2.70~2.77 (1H, m), 2.59~2.69 (1H, m)

実施例 1 2

N-(4-クロロベンゼンスルfonyl)-N-[3-(2-ピリジル)エチル]-N'-(2-(4-クロロフェノキシ)エチル)-o-フェニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ:

8.42~8.44 (1H, m), 7.61 (2H, d, J=8.58Hz), 7.50 (1H, t, J=7.98Hz),
 7.41 (2H, d, J=8.58Hz), 7.20 (2H, d, J=9.24Hz), 7.15~7.18 (1H, m),
 7.00~7.09 (2H, m), 6.83 (2H, d, J=9.24Hz), 6.75 (1H, d, J=8.25Hz),
 6.50 (1H, t, J=7.75Hz), 6.40 (1H, d, J=7.92Hz), 5.30 (1H, t, J=5.94Hz),
 4.20~4.31 (1H, m), 4.08 (2H, t, J=5.61Hz), 3.55 (2H, q, J=5.60Hz),
 2.91~3.02 (1H, m), 2.76~2.86 (1H, m)

実施例 1 3

N-(5-アミノペンチル)-N-(4-クロロベンゼンスルfonyl)-N'-(2-(4-クロロフェノキシ)エチル)-o-フェニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ:

7.59 (2H, d, J=8.58Hz), 7.41 (2H, d, J=8.58Hz), 7.22 (2H, d, J=9.23Hz),
 7.18 (1H, t, J=8.58Hz), 6.84 (2H, d, J=9.24Hz), 6.75 (1H, d, J=7.26Hz),
 6.48 (1H, t, J=7.59Hz), 6.27 (1H, d, J=7.92Hz), 5.06 (1H, t, J=5.94Hz),
 4.09 (2H, t, J=5.61Hz), 3.72~3.80 (1H, m), 3.55 (2H, q, J=5.60Hz),
 3.03~3.08 (1H, m), 2.86 (2H, t, J=7.26Hz), 1.63~1.65 (2H, m),
 1.26~1.45 (4H, m)

実施例 1 4

N-(4-クロロベンゼンスルfonyl)-N-[2-(2-シアノ-3-メチルグアニジノ)エトキシエチル]-N'-(2-(4-クロロフェノキシ)エチル)-o-フェニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ:

7.60 (2H, d, J=8.58Hz) , 7.43 (2H, d, J=8.58Hz) , 7.25 (2H, d, J=8.91Hz) ,
 7.17~7.22 (1H, m) , 6.86 (2H, d, J=9.24Hz) , 6.76 (1H, d, J=7.25Hz) ,
 6.54 (1H, t, J=7.26Hz) , 6.42 (1H, d, J=7.92Hz) , 5.82 (1H, brs) ,
 5.74 (1H, brs) , 5.06 (1H, t, J=5.94Hz) , 4.01~4.16 (4H, m) ,
 3.25~3.55 (8H, m) , 2.82 (3H, d, J=4.95Hz) , 2.79~2.87 (2H, m)

実施例 1 5

N - (4 - クロロベンゼンスルフォニル) - N - [2 - (2 - ピペリジノ) エチル] - N' - [2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル] - o - フェニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.77~7.85 (1H, m) , 7.62 (2H, d, J=8.91Hz) , 7.55 (1H, t, J=4.29Hz) ,
 7.50~7.54 (2H, m) , 7.30~7.46 (2H, m) , 7.12~7.30 (3H, m) ,
 6.86 (2H, d, J=5.28Hz) , 6.75 (1H, d, J=8.24Hz) , 6.51 (1H, d, J=15.18Hz) ,
 6.31 (1H, t, J=6.59Hz) , 5.15 (1H, t, J=5.94Hz) , 4.13 (2H, q, J=5.28Hz) ,
 3.83~3.98 (1H, m) , 3.54 (2H, q, J=5.94Hz) , 3.09~3.17 (1H, m) ,
 2.93~2.98 (1H, m) , 2.42~2.52 (2H, m) , 1.16~1.83 (8H, m) ,
 0.90~1.03 (1H, m)

実施例 1 6

N - (4 - クロロベンゼンスルフォニル) - N - [2 - (2 - エトキシオキサリルアミノ) エトキシエチル] - N' - [2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル] - o - フェニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.64 (2H, d, J=8.58Hz) , 7.46~7.56 (1H, m) , 7.44 (2H, d, J=8.58Hz) ,
 7.24 (2H, d, J=8.90Hz) , 7.16~7.19 (2H, m) , 7.87 (2H, d, J=8.91Hz) ,
 6.75~6.79 (2H, m) , 6.53 (1H, t, J=7.59Hz) , 6.40 (1H, d, J=7.92Hz) ,
 5.10~5.14 (1H, m) , 4.38 (2H, q, J=5.16Hz) , 4.02~4.14 (4H, m) ,

3.53～3.59 (2H, m), 3.40～3.48 (4H, m), 3.26～3.33 (2H, m)

実施例 1 7

N-(4-クロロベンゼンスルfonyl)-N-[2-(2-シクロヘキシリウレイド)エトキシエチル]-N'-(2-(4-クロロフェノキシ)エチル)-o-フェニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ:

7.61 (2H, d, J=8.25Hz), 7.42 (2H, d, J=8.25Hz), 7.16～7.26 (4H, m),
6.85 (2H, d, J=8.91Hz), 6.43～6.78 (2H, m), 5.02～5.16 (1H, m),
4.04～4.12 (2H, m), 3.27～3.57 (6H, m), 1.25～1.87 (10H, m)

実施例 1 8

N-(4-クロロベンゼンスルfonyl)-N-(2-グアニジノエトキシエチル)-N'-(2-(4-クロロフェノキシ)エチル)-o-フェニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ:

7.78 (2H, d, J=8.90Hz), 7.72 (2H, d, J=8.90Hz), 7.41 (2H, d, J=9.24Hz),
7.21～7.27 (1H, m), 7.03 (2H, d, J=8.91Hz), 6.87 (1H, d, J=8.24Hz),
6.56 (2H, d, J=3.30Hz), 4.14～4.18 (2H, m), 3.56 (2H, brt, J=12.86Hz),
3.45～3.49 (2H, m), 3.28 (1H, br)

実施例 1 9

N-(2-プロモエチル)-N-(4-クロロベンゼンスルfonyl)-N'-(2-(4-クロロフェノキシ)エチル)-o-フェニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ:

7.64 (2H, d, J=8.58Hz), 7.44 (2H, d, J=8.58Hz), 7.24 (2H, d, J=8.57Hz),
7.21 (1H, t, J=8.58Hz), 6.86 (2H, d, J=8.91Hz), 6.62 (1H, d, J=8.24Hz),
6.53 (1H, t, J=7.92Hz), 6.45 (1H, d, J=7.92Hz),
5.05 (1H, brt, J=5.94, 5.61Hz), 4.14～4.22 (1H, m),

4.13 (2H, t, J=5.94Hz) , 3.55 (2H, q, J=5.93Hz) , 3.26~3.52 (3H, m)

実施例 2 0

N-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-N'-(2-(4-クロロフェノキシ)エチル)-N'-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-o-フェニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.67 (2H, dm, J=8.6Hz) , 7.44 (2H, dm, J=8.6Hz) , 7.23 (2H, dm, J=8.9Hz) ,
 7.21 (1H, td, J=7.9, 1.7Hz) , 7.11 (2H, dm, J=8.9Hz) ,
 6.78 (1H, dd, J=7.6, 1.3Hz) , 6.76 (2H, dm, J=8.9Hz) ,
 6.62 (2H, dm, J=8.9Hz) , 6.55 (1H, td, J=7.6, 1.3Hz) ,
 6.44 (1H, dd, J=7.9, 1.7Hz) , 5.0~5.4 (1H, br) ,
 4.24 (1H, dt, J=13.9, 6.2Hz) , 3.82~3.98 (4H, m) ,
 3.52 (1H, dt, J=13.9, 4.9Hz) , 3.37~3.46 (2H, m)

実施例 1 と同様に製造したフェニレンジアミン誘導体より以下の化合物を製造した。

実施例 2 1

N-[2-(2-アミノ)エトキシエチル]-N-(1-ブタンスルフォニル)-N'-(2-(4-クロロ)フェノキシエチル)-o-フェニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.22 (2H, d, J=8.4Hz) , 7.14 (1H, d, J=7.59Hz) , 6.84 (2H, d, J=8.91Hz) ,
 6.78 (1H, d, J=7.91Hz) , 6.71 (1H, t, J=7.92Hz) ,
 5.18 (1H, brt, J=5.94Hz) , 4.11 (2H, t, J=5.61Hz) ,
 3.87 (1H, tt, J=5.61, 5.60Hz) , 3.54~3.68 (3H, m) , 3.39~3.47 (4H, m) ,
 3.04~3.19 (2H, m) , 2.79 (2H, t, J=4.94Hz) , 1.77~1.89 (2H, m) ,
 1.58 (2H, m) , 1.35~1.48 (2H, m) , 0.92 (3H, t, J=7.59Hz)

実施例 2 2

N-[2-(2-アミノ)エトキシエチル]-N-(メタンスルフォニル)-N'-[2-(4-クロロフェノキシエチル)-o-フェニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ:

7.22 (2H, d, J=8.9Hz), 7.19~7.22 (1H, m), 7.15 (1H, d, J=7.92Hz),
 6.84 (2H, d, J=8.91Hz), 6.79 (1H, t, J=6.93Hz),
 5.14 (1H, brt, J=5.94Hz), 4.11 (2H, t, J=5.61Hz), 3.70~3.79 (2H, m),
 3.58 (2H, q, J=5.94Hz), 3.41~3.49 (2H, m), 3.02 (3H, s),
 2.81 (2H, t, J=5.30Hz)

実施例2 3

N-[2-(2-アミノ)エトキシエチル]-N-(1-エタンスルフォニル)-N'-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-o-フェニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ:

7.21 (2H, d, J=8.91Hz), 7.15~7.19 (1H, m), 6.84 (2H, d, J=8.91Hz),
 5.12 (1H, brt), 4.13 (2H, t, J=5.61Hz), 3.81~3.90 (1H, m),
 3.58~3.71 (5H, m), 3.45~3.49 (2H, m), 3.12 (2H, q, J=7.26Hz),
 3.00~3.05 (2H, m), 1.35 (3H, t, J=7.59Hz)

実施例2 4

N-[2-(2-アミノ)エトキシエチル]-N-(1-プロパンスルフォニル)-N'-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-o-フェニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ:

7.22 (2H, d, J=8.90Hz), 7.15 (1H, d, J=7.92Hz), 6.84 (2H, d, J=9.24Hz),
 6.77 (1H, d, J=8.24Hz), 6.70 (1H, t, J=7.59Hz),
 5.18 (1H, brt, J=5.94Hz), 4.12 (2H, t, J=5.61Hz), 3.72~3.89 (1H, m),
 3.63~3.69 (1H, m), 3.54~3.60 (2H, m), 3.39~3.47 (3H, m),
 3.10 (1H, t, J=7.26Hz), 3.12 (1H, t, J=8.9Hz), 2.79 (2H, t, J=5.28Hz),
 1.82~1.96 (2H, m), 1.49 (2H, brs), 1.02 (3H, t, J=7.26Hz)

実施例 2 5

N - [2 - (2 - アミノ) エトキシエチル] - N - (2 - プロパンスルフォニル)
 - N' - [2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル] - o - フェニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.22 (2H, d, J=8.90Hz), 7.16 (1H, d, J=7.92Hz), 6.85 (2H, d, J=8.91Hz),
 6.78 (1H, d, J=8.24Hz), 6.71 (1H, t, J=7.43Hz), 5.22 (1H, t, J=5.94Hz),
 4.13 (1H, t, J=5.61Hz), 3.96~4.06 (1H, m), 3.57 (2H, q, J=5.61Hz),
 3.35~3.50 (4H, m), 2.81 (2H, t, J=4.94Hz), 2.34 (2H, br),
 1.40 (6H, dd, J=6.59Hz)

実施例 2 6

N - [2 - (2 - アミノ) エトキシエチル] - N - (1 - オクタンスルフォニル)
 - N' - [2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル] - o - フェニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.22 (2H, d, J=8.9Hz), 7.14 (1H, d, J=7.92Hz), 6.84 (2H, d, J=8.91Hz),
 6.75 (1H, d, J=8.24Hz), 6.70 (1H, t, J=7.92Hz), 5.18 (1H, t, J=5.94Hz),
 4.11 (2H, t, J=5.61Hz), 3.82~3.92 (1H, m), 3.54~3.69 (3H, m),
 3.37~3.47 (3H, m), 3.06~3.18 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=4.95, 5.28Hz),
 1.78~1.89 (2H, m), 1.25~1.40 (10H, m), 0.87 (3H, t, J=6.6Hz)

実施例 2 7

N - [2 - (2 - アミノ) エトキシエチル] - N - (1 - ペンタンスルフォニル)
 - N' - [2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル] - o - フェニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.22 (2H, d, J=8.90Hz), 7.14 (1H, d, J=7.75Hz), 6.84 (2H, d, J=8.91Hz),
 6.78 (1H, d, J=8.24Hz), 6.70 (1H, t, J=7.59Hz),
 5.18 (1H, brt, J=5.94Hz), 4.11 (2H, t, J=5.61Hz), 3.82~3.89 (1H, m),
 3.54~3.71 (3H, m), 3.39~3.47 (4H, m), 3.08~3.15 (2H, m),

2.79 (2H, t, J=5.28Hz), 1.79~1.87 (2H, m), 1.55 (2H, br),
1.31~1.38 (3H, m), 0.89 (3H, t, J=7.92Hz)

実施例 2 8

N-[2-(2-アミノ)エトキシエチル]-N-(1-ヘキサンスルフォニル)-N'-(2-(4-クロロフェノキシ)エチル)-o-フェニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ:

7.20 (2H, d, J=7.58Hz), 7.14 (1H, d, J=7.75Hz), 6.84 (2H, d, J=8.90Hz),
6.75 (1H, d, J=8.24Hz), 6.68 (1H, t, J=7.52Hz), 5.18 (1H, t, J=5.90Hz),
4.11 (2H, t, J=5.60Hz), 3.80~3.92 (1H, m), 3.54~3.68 (3H, m),
3.39~3.46 (4H, m), 3.08~3.15 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=5.28Hz),
1.79~1.89 (2H, m), 1.22~1.42 (7H), 0.88 (3H, t, J=6.93Hz)

実施例 2 9

N-[2-(2-アミノ)エトキシエチル]-N-(1-ヘプタンスルフォニル)-N'-(2-(4-クロロフェノキシ)エチル)-o-フェニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ:

7.20 (2H, d, J=7.59Hz), 7.14 (1H, d, J=7.75Hz), 6.84 (2H, d, J=8.91Hz),
6.75 (1H, d, J=8.24Hz), 6.70 (1H, t, J=7.51Hz), 5.18 (1H, t, J=5.94Hz),
4.11 (2H, t, J=5.61Hz), 3.82~3.92 (1H, m), 3.54~3.62 (3H, m),
3.39~3.47 (4H, m), 3.06~3.18 (2H, m), 2.79 (2H, t, J=5.28Hz),
1.78~1.89 (2H, m), 1.20~1.42 (9H, m), 0.87 (3H, t, J=7.26Hz)

実施例 3 0

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-エタンスルフォニル-N'-(2-(4-クロロフェノキシ)エチル)-o-フェニレンジアミン塩酸塩

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ:

10.75 (1H, br), 7.54~7.65 (2H, m), 7.32 (2H, d, J=9.24Hz),
7.28~7.33 (1H, m), 7.22 (1H, t, J=8.24Hz), 6.97 (2H, d, J=8.91Hz),

6.85 (1H, d, J=8.58Hz), 6.67 (1H, t, J=7.59Hz), 4.06~4.14 (2H, m),
 4.02 (2H, q, J=7.59Hz), 3.76~3.83 (1H, m), 3.54 (2H, t, J=5.28Hz),
 3.26~3.35 (2H, m), 3.09 (2H, brs), 2.72 (6H, d, J=9.24Hz),
 1.23 (3H, t, J=7.59Hz)

実施例 3 1

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-(1-ブタンスルフォニル)-N'-
 [2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-o-フェニレンジアミン塩酸塩

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ:

10.20 (1H, br), 7.32 (2H, d, J=8.58Hz), 7.29~7.33 (1H, m),
 7.22 (1H, t, J=8.24Hz), 6.97 (2H, d, J=8.91Hz), 6.84 (1H, d, J=8.25Hz),
 6.67 (1H, t, J=7.26Hz), 4.11 (2H, t, J=5.61Hz), 4.00~4.05 (1H, m),
 3.70~3.75 (1H, m), 3.53 (2H, t, J=5.94Hz), 3.24~3.55 (2H, m),
 3.06 (2H, br), 2.73 (6H, d, J=13.20Hz)

実施例 3 2

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-(1-ヘキサンスルフォニル)-
 N'-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-o-フェニレンジアミン塩酸
 塩

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ:

10.24 (1H, br), 7.32 (2H, d, J=8.58Hz), 7.29~7.32 (1H, m),
 7.22 (1H, t, J=8.24Hz), 6.97 (2H, d, J=8.91Hz), 6.84 (1H, d, J=8.24Hz),
 6.67 (1H, t, J=7.58Hz), 4.10 (2H, t, J=5.61Hz), 3.74~3.80 (1H, m),
 3.51~3.55 (2H, m), 3.24~3.53 (2H, m), 3.06 (2H, brs),
 2.73 (6H, d, J=12.21Hz), 1.63~1.65 (2H, m), 0.84 (2H, t, J=6.27Hz)

実施例 3 3

N-[2-(2-アミノ)エトキシエチル]-N-ベンゼンスルフォニル-N'-
 [2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-o-フェニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.72 (2H, d, J=7.59Hz), 7.58 (1H, t, J=7.26Hz), 7.46 (2H, t, J=7.92Hz),
 7.23 (2H, d, J=8.57Hz), 7.17 (1H, t, J=8.25Hz), 6.87 (2H, d, J=8.91Hz),
 6.76 (1H, d, J=8.24Hz), 6.49 (1H, t, J=7.59Hz), 6.38 (1H, d, J=7.92Hz),
 5.19 (1H, t, J=5.94Hz), 4.11 (2H, t, J=5.94Hz), 4.02~4.11 (1H, m),
 3.56 (2H, q, J=5.94Hz), 3.24~3.50 (4H, m), 2.71 (2H, t, J=5.28Hz)

実施例 3 4

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-ベンゼンスルフォニル-N'-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-o-フェニレンジアミン塩酸塩

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ :

10.69 (1H, brs), 7.74 (2H, d, J=7.92Hz), 7.73~7.76 (1H, m),
 7.34 (2H, d, J=8.91Hz), 7.16 (1H, t, J=7.26Hz), 7.00 (2H, d, J=8.91Hz),
 6.82 (1H, d, J=7.59Hz), 6.43 (1H, t, J=7.26Hz), 6.24 (1H, d, J=7.92Hz),
 4.30~4.35 (1H, m), 4.12 (2H, t, J=5.61Hz), 3.44~3.55 (3H, m),
 3.10 (2H, brs), 2.76 (6H, dd, J=12.21, 3.3Hz)

実施例 3 5

N-[2-(2-アミノ)エトキシエチル]-N-(p-トルエンスルフォニル)-N'-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-o-フェニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.59 (2H, d, J=8.25Hz), 7.24 (2H, d, J=8.9Hz), 7.22 (2H, d, J=6.59Hz),
 6.87 (2H, d, J=8.91Hz), 6.75 (1H, d, J=7.25Hz), 6.50 (1H, t, J=7.92Hz),
 6.40 (1H, d, J=7.92Hz), 5.19 (1H, brs), 4.11 (1H, t, J=5.28Hz),
 4.02~4.09 (1H, m), 3.56 (2H, q, J=5.28Hz), 3.21~3.47 (3H, m),
 2.74 (2H, t, J=4.95, 4.85Hz), 2.41 (3H, s)

実施例 3 6

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-(p-トルエンスルフォニル)-

N' - [2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル] - o - フェニレンジアミン塩酸
塩

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ :

10.22 (1H, br), 7.61 (2H, d, J=8.25Hz), 7.42 (1H, d, J=8.25Hz),
 7.34 (2H, d, J=9.24Hz), 7.16 (1H, t, J=7.26Hz), 6.99 (2H, d, J=8.91Hz),
 6.82 (1H, d, J=7.92Hz), 6.44 (1H, t, J=7.25Hz), 6.25 (1H, d, J=6.60Hz),
 4.23~4.30 (1H, m), 4.11 (2H, t, J=5.61Hz), 3.41~3.53 (3H, m),
 3.16 (3H, s), 3.06 (2H, brs), 2.63 (6H, d, J=17.16Hz)

実施例 3 7

N - [2 - (2 - アミノ) エトキシエチル] - N - (1 - ナフタレンスルフォニル) - N' - [2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル] - o - フェニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

8.64~8.69 (1H, m), 7.99~8.08 (2H, m), 7.88~7.91 (1H, m),
 7.52~7.55 (2H, m), 7.52 (1H, t, J=4.29Hz), 7.23 (2H, d, J=8.90Hz),
 7.11 (1H, t, J=6.93Hz), 6.76 (2H, d, J=8.90Hz), 6.69 (1H, d, J=7.59Hz),
 6.60 (1H, d, J=7.58Hz), 6.44 (1H, t, J=7.59Hz), 4.85 (1H, t, J=6.27Hz),
 4.10~4.19 (1H, m), 3.74~3.86 (1H, m), 3.66~3.72 (1H, m),
 3.41~3.56 (3H, m), 3.29 (2H, t, J=4.95Hz), 3.14~3.23 (1H, s),
 2.66 (2H, t, J=4.94Hz)

実施例 3 8

N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - N - (1 - ナフタレンスルフォニル) - N' - [2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル] - o - フェニレンジアミン塩酸塩

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ :

10.95 (1H, brs), 8.33 (2H, t, J=9.57Hz), 8.12 (2H, t, J=7.58Hz),

7.49~7.67 (4H, m), 7.35 (2H, d, J=8.91Hz), 7.12 (1H, t, J=8.58Hz),
 6.95 (2H, d, J=8.91Hz), 6.77 (1H, d, J=8.24Hz), 6.29~6.79 (2H, m),
 4.22~4.33 (1H, m), 3.88~3.96 (1H, m), 3.41~3.48 (1H, m),
 3.31~3.39 (1H, m), 3.14 (2H, brs), 2.74 (6H, dd, J=2.97, 10.23Hz)

実施例 3 9

N-[2-(2-アミノ)エトキシエチル]-N-(4-メトキシベンゼンスルフォニル)-N'-(2-(4-クロロフェノキシ)エチル)-o-フェニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.64 (2H, d, J=8.91Hz), 7.23 (2H, d, J=8.90Hz), 7.17 (1H, t, J=6.93Hz),
 6.91 (2H, d, J=8.90Hz), 6.87 (2H, d, J=8.91Hz), 6.75 (1H, d, J=7.26Hz),
 6.51 (1H, t, J=7.26Hz), 6.42 (1H, d, J=7.59Hz),
 5.21 (1H, brt, J=5.94Hz), 4.11 (1H, t, J=5.94Hz), 3.85 (3H, s),
 3.56 (2H, q, J=5.61Hz), 3.22~3.46 (3H, m), 2.72 (2H, t, J=5.28Hz)

実施例 4 0

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-(4-メトキシベンゼンスルfonyl)-N'-(2-(4-クロロフェノキシ)エチル)-o-フェニレンジアミン塩酸塩

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ :

10.27 (1H, brs), 7.65 (2H, d, J=8.91Hz), 7.55~7.61 (1H, m),
 7.34 (2H, d, J=8.91Hz), 7.16 (1H, t, J=7.26Hz), 7.12 (2H, d, J=8.91Hz),
 7.00 (2H, d, J=8.91Hz), 6.82 (2H, d, J=7.92Hz), 6.46 (1H, t, J=7.25Hz),
 6.29 (1H, d, J=7.92Hz), 4.24~4.29 (1H, m), 4.11 (2H, t, J=5.28Hz),
 3.86 (3H, s), 3.39~3.55 (3H, m), 3.06 (2H, brs),
 2.77 (6H, d, J=15.84Hz)

実施例 4 1

N-[2-(2-アミノ)エトキシエチル]-N-(4-フルオロベンゼンスルフォニル)-N'-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-o-フェニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ:

7.73 (1H, d, J=4.95Hz), 7.70 (1H, d, J=4.95Hz), 7.10~7.26 (6H, m),
 6.87 (2H, d, J=9.24Hz), 6.78 (1H, d, J=8.24Hz), 6.52 (1H, t, J=7.92Hz),
 6.39 (1H, d, J=7.59Hz), 5.18 (1H, brs), 4.12 (2H, t, J=5.28Hz),
 4.04 (1H, t, J=6.6Hz), 3.56 (2H, br), 3.27~3.48 (6H, m),
 2.77 (2H, t, J=4.95Hz),

実施例4 2

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-(4-フルオロベンゼンスルfonyl)-N'-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-o-フェニレンジアミン塩酸塩

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ:

10.10 (1H, br), 7.63 (2H, d, J=7.53Hz), 7.57 (2H, d, J=7.59Hz),
 7.48 (1H, t, J=8.91Hz), 7.35 (2H, d, J=8.91Hz), 7.17 (1H, t, J=7.26Hz),
 6.98 (2H, d, J=8.91Hz), 6.83 (1H, d, J=8.25Hz), 6.46 (1H, t, J=7.25Hz),
 6.27 (1H, d, J=7.94Hz), 4.26~4.32 (1H, m), 4.12 (2H, t, J=5.61Hz),
 3.48~3.53 (1H, m), 3.07 (2H, brs), 2.79 (6H, dd, J=21.77, 2.97Hz)

実施例4 3

N-[2-(2-アミノ)エトキシエチル]-N-(4-ブロモベンゼンスルfonyl)-N'-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-o-フェニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ:

7.61 (2H, d, J=9.24Hz), 7.56 (2H, d, J=9.24Hz), 7.22 (2H, d, J=9.23Hz),
 7.19 (1H, t, J=7.26Hz), 6.87 (2H, d, J=9.24Hz), 6.76 (1H, d, J=8.24Hz),

6.53 (1H, t, J=7.92Hz) , 6.42 (1H, d, J=7.92Hz) ,
 4.97 (1H, brt, J=6.27Hz) , 4.00~4.13 (3H, m) , 3.26~3.57 (11H, m) ,
 2.74~2.78 (2H, m) , 2.08 (2H, br)

実施例 4 4

N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] -N- (4-ブロモベンゼンスルフォニル) -N' - [2- (4-クロロフェノキシ) エチル] -o-フェニレンジアミン・HCl

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ :

10.08 (1H, br) , 7.85 (2H, d, J=8.58Hz) , 7.64 (2H, d, J=8.58Hz) ,
 7.58 (1H, t, J=6.93Hz) , 7.34 (2H, d, J=8.91Hz) , 7.17 (1H, t, J=7.26Hz) ,
 6.98 (2H, d, J=8.58Hz) , 6.83 (1H, d, J=7.92Hz) , 6.47 (1H, t, J=7.25Hz) ,
 6.32 (1H, d, J=6.92Hz) , 4.26~4.32 (1H, m) , 4.11 (2H, t, J=5.94Hz) ,
 3.45~3.60 (3H, m) , 3.07 (2H, brs) , 2.79 (6H, dd, J=22.10, 2.97Hz)

実施例 4 5

N- [2- (2-アミノ) エトキシエチル] -N- (4-ヨードベンゼンスルフォニル) -N' - [2- (4-クロロフェノキシ) エチル] -o-フェニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.79 (2H, d, J=8.58Hz) , 7.39 (2H, d, J=8.57Hz) , 7.22 (2H, d, J=8.9Hz) ,
 6.88 (2H, d, J=8.91Hz) , 6.85 (1H, t, J=7.36Hz) , 6.58 (1H, t, J=7.59Hz) ,
 6.40 (1H, d, J=6.27Hz) , 5.11 (1H, br) , 4.04~4.18 (3H, m) ,
 3.43~3.64 (6H, m) , 3.27~3.39 (1H, m) , 2.99~3.05 (2H, m)

実施例 4 6

N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] -N- (4-ヨードベンゼンスルフォニル) -N' - [2- (4-クロロフェノキシ) エチル] -o-フェニレンジアミン塩酸塩

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ :

10.24 (1H, brs), 7.83 (2H, d, J=8.54Hz), 7.62 (2H, d, J=8.58Hz),
 7.58 (1H, t, J=7.24Hz), 7.22 (2H, d, J=8.91Hz), 7.16 (1H, t, J=7.26Hz),
 6.88 (2H, d, J=8.91Hz), 6.82 (1H, d, J=7.92Hz), 6.46 (1H, t, J=7.24Hz),
 6.32 (1H, d, J=6.92Hz), 4.24~4.32 (1H, m), 4.10 (2H, t, J=5.94Hz),
 3.43~3.58 (3H, m), 3.04 (2H, brs), 2.78 (6H, dd, J=20.18, 2.94Hz)

実施例 4 7

N - [2 - (2-アミノ)エトキシエチル] - N - (4-クロロベンゼンスルフ
 オニル) - N' - [2 - (4-フルオロフェノキシ)エチル] - o-フェニレン
 ジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.41 (4H, s), 7.22 (2H, d, J=8.91Hz), 7.16~7.19 (1H, m),
 6.86 (2H, d, J=8.90Hz), 6.74 (1H, d, J=8.22Hz), 6.52 (1H, t, J=7.26Hz),
 6.40 (1H, d, J=7.90Hz), 5.14 (1H, brt, J=5.92Hz), 4.00~4.12 (2H, m),
 3.56 (2H, q, J=5.60Hz), 3.22~3.45 (5H, m), 2.74 (2H, t, J=5.28Hz)

実施例 4 8

N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - N - (4-クロロベンゼンスルフ
 オニル) - N' - [2 - (4-フルオロフェノキシ)エチル] - o-フェニレンジア
 ミン塩酸塩

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ :

10.32 (1H, brs), 7.62 (2H, d, J=8.58Hz), 7.48 (1H, t, J=7.98Hz),
 7.42 (2H, d, J=8.52Hz), 7.38 (2H, d, J=8.54Hz), 7.16 (1H, t, J=7.24Hz),
 6.84 (2H, d, J=7.94Hz), 6.76 (1H, d, J=7.42Hz), 6.43 (1H, t, J=7.24Hz),
 6.32 (1H, d, J=6.91Hz), 4.22~4.34 (1H, m), 4.10 (2H, t, J=5.92Hz),
 3.42~3.56 (3H, m), 3.06 (2H, brs), 2.76 (6H, dd, J=14.4, 2.68Hz)

実施例 4 9

N-[2-(2-アミノ)エトキシエチル]-N-(4-クロロベンゼンスルフ
オニル)-N'-(2-フェノキシエチル)-o-フェニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ:

7.22 (2H, d, J=7.58Hz), 7.56 (1H, t, J=7.25Hz), 7.43 (2H, t, J=7.92Hz),
7.23 (2H, d, J=8.57Hz), 7.16 (1H, t, J=7.26Hz), 6.87 (2H, d, J=8.91Hz),
6.76 (1H, d, J=8.23Hz), 6.49 (1H, t, J=7.59Hz),
6.38 (1H, brt, J=7.92Hz), 5.16 (1H, t, J=5.94Hz),
4.11 (2H, t, J=5.94Hz), 4.06~4.11 (1H, m), 3.56 (2H, q, J=5.94Hz),
3.22~3.58 (4H, m), 2.71 (2H, t, J=5.28Hz)

実施例 5 0

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-(4-クロロベンゼンスルフ
オニル)-N'-(2-フェノキシエチル)-o-フェニレンジアミン塩酸塩

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ:

10.54 (1H, br), 7.76 (2H, d, J=7.92Hz), 7.72~7.74 (1H, m),
7.42 (2H, d, J=8.90Hz), 7.16 (1H, t, J=7.26Hz), 7.02 (2H, d, J=8.91Hz),
6.82 (1H, d, J=7.54Hz), 6.42 (1H, t, J=7.43Hz), 6.24 (1H, d, J=7.92Hz),
4.32~4.36 (1H, m), 4.10 (2H, t, J=5.62Hz), 3.43~3.54 (3H, m),
3.12 (2H, brs), 2.78 (6H, dd, J=13.4, 2.7Hz)

実施例 5 1

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-(2-クロロベンゼンスルフ
オニル)-N'-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-o-フェニレンジアミ
ン塩酸塩

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ:

10.77 (1H, brs), 7.52~7.74 (4H, m), 7.44 (1H, t, J=7.26Hz),
7.36 (2H, d, J=8.91Hz), 7.16 (1H, t, J=7.26Hz), 7.01 (2H, d, J=9.24Hz),
6.82 (1H, d, J=8.25Hz), 6.57 (1H, d, J=7.92Hz), 6.46 (1H, t, J=7.26Hz),

4.41~4.46 (1H, m), 4.11 (2H, t, J=5.61Hz), 3.81~3.86 (1H, m),
3.42~3.55 (2H, m), 3.15 (2H, brs), 2.74 (6H, d, J=6.93Hz)

実施例5 2

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-(3-クロロベンゼンスルフォニル)-N'-(2-(4-クロロフェノキシ)エチル)-o-フェニレンジアミン塩酸塩

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ:

10.55 (1H, brs), 7.79~7.85 (2H, m), 7.64 (2H, d, J=4.62Hz),
7.55~7.61 (1H, m), 7.34 (2H, d, J=8.91Hz), 7.18 (1H, t, J=8.58Hz),
6.98 (2H, d, J=8.91Hz), 6.83 (1H, d, J=7.59Hz), 6.46 (1H, t, J=6.93Hz),
6.33 (1H, d, J=7.92Hz), 4.33~4.38 (1H, m), 4.11 (2H, t, J=5.94Hz),
3.49~3.55 (2H, m), 3.10 (2H, br), 2.78 (6H, dd, J=18.14, 3.95Hz)

実施例5 3

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-N'-(2-(4-メチルフェノキシ)エチル)-o-フェニレンジアミン塩酸塩

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ:

10.13 (1H, br), 7.73 (2H, d, J=8.91Hz), 7.70 (2H, d, J=9.24Hz),
7.54~7.68 (2H, m), 7.17 (1H, t, J=7.59Hz), 7.09 (2H, d, J=8.58Hz),
6.85 (2H, d, J=8.58Hz), 6.81~6.84 (1H, m), 6.47 (1H, t, J=7.92Hz),
6.32 (1H, d, J=7.25Hz), 4.06 (2H, t, J=5.94Hz), 3.45~3.56 (3H, m),
3.07 (2H, brs), 2.78 (6H, d, J=19.46Hz)

実施例5 4

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-N'-(2-(4-ブロモフェノキシ)エチル)-o-フェニレンジアミン塩酸塩

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ :

10.24 (1H, brs), 7.84 (2H, d, J=8.42Hz), 7.62 (2H, d, J=8.54Hz),
 7.56 (1H, t, J=8.92Hz), 7.23 (2H, d, J=8.54Hz), 7.16 (1H, t, J=7.26Hz),
 6.84 (2H, d, J=7.94Hz), 6.76 (1H, d, J=7.92Hz), 6.42 (1H, t, J=7.24Hz),
 6.32 (1H, d, J=6.92Hz), 4.23~4.33 (1H, m), 4.12 (2H, t, J=5.92Hz),
 3.42~3.58 (3H, m), 3.04 (2H, brs), 2.77 (6H, dd, J=21.21, 2.95Hz)

実施例 5 5

N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - N - (4 - クロロベンゼンスルフォニル) - N' - [2 - (4 - クロロフェノキシ)エチル] - m - フェニレンジアミン塩酸塩

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ :

10.53 (1H, br), 7.68 (2H, d, J=8.58Hz), 7.63 (2H, d, J=8.58Hz),
 7.34 (2H, d, J=8.91Hz), 7.08 (1H, t, J=7.92Hz), 6.97 (2H, d, J=8.91Hz),
 6.66 (1H, d, J=8.25Hz), 6.44 (1H, s), 6.26 (1H, d, J=7.92Hz),
 3.91~4.08 (4H, m), 3.34 (2H, t, J=5.61Hz), 3.10~3.18 (2H, m),
 2.80 (6H, d, J=4.62Hz)

実施例 5 6

N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - N - (2 - クロロベンゼンスルフォニル) - N' - [2 - (4 - クロロフェノキシ)エチル] - p - フェニレンジアミン塩酸塩

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ :

10.47 (1H, brs), 7.69 (2H, d, J=8.57Hz), 7.59 (2H, d, J=8.58Hz),
 7.32 (2H, d, J=8.58Hz), 6.97 (2H, d, J=8.91Hz), 6.82 (2H, d, J=8.91Hz),
 6.62 (2H, d, J=8.57Hz), 4.10 (2H, t, J=5.28Hz), 3.88 (2H, t, J=6.27Hz),
 3.41 (2H, t, J=5.27Hz), 3.08 (2H, q, J=6.27Hz), 2.77 (6H, d, J=4.62Hz)

実施例 5 7

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-(5-イソキノリンスルフォニル)-N'-(2-(4-クロロフェノキシ)エチル)-o-フェニレンジアミン塩酸塩

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ :

10.42 (1H, br), 9.65 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=8.25Hz),
 8.53 (1H, d, J=7.26Hz), 8.46 (1H, d, J=6.60Hz), 8.10 (1H, d, J=6.60Hz),
 7.96 (1H, t, J=7.91Hz), 7.35 (2H, d, J=8.91Hz), 7.11~7.16 (1H, m),
 6.97 (2H, d, J=8.91Hz), 6.84 (1H, d, J=8.58Hz), 6.23~6.25 (2H, m),
 4.27~4.32 (1H, m), 4.01 (2H, t, J=7.25Hz), 3.36~3.25 (2H, m),
 3.13 (2H, brs), 2.77 (6H, dd, J=19.13, 2.63Hz)

実施例 5 8

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-N'-(2-(3-クロロフェノキシ)エチル)-o-フェニレンジアミン塩酸塩

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ :

10.49 (1H, br), 8.93~8.95 (1H, m), 8.61 (1H, t, J=6.26Hz),
 8.08 (1H, t, J=6.60Hz), 7.74 (2H, d, J=9.24Hz), 7.68 (2H, d, J=8.90Hz),
 7.43 (1H, d, J=6.27Hz), 7.31 (1H, t, J=8.25Hz), 7.14~7.29 (2H, m),
 6.98 (1H, t, J=7.59Hz), 6.89 (1H, d, J=8.25Hz), 6.48 (1H, t, J=7.92Hz),
 6.35 (1H, d, J=7.92Hz), 4.18 (2H, t, J=5.97Hz), 3.70~3.74 (2H, m),
 3.10~3.18 (2H, m), 2.71~2.77 (6H, m)

実施例 5 9

N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-N'-(2-(2-クロロフェノキシ)エチル)-o-フェニレンジアミン塩酸塩

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ :

10.24 (1H, br) , 7.48~7.72 (4H, m) , 7.46 (1H, t, J=7.24Hz) ,
 7.36 (2H, d, J=8.92Hz) , 7.14 (1H, t, J=7.24Hz) , 7.04 (2H, d, J=8.92Hz) ,
 6.82 (1H, d, J=8.24Hz) , 6.56 (1H, d, J=7.92Hz) , 6.46 (1H, t, J=7.24Hz) ,
 4.43~4.46 (1H, m) , 4.10 (2H, t, J=5.60Hz) , 3.78~3.86 (1H, m) ,
 3.42~3.54 (2H, m) , 3.14 (2H, brs) , 2.76 (6H, d, J=10.24Hz)

実施例 6 0

N - (2-アミノエチル) - N - (4-クロロベンゼンスルフォニル) - N' -
 [2 - (4-クロロフェニルアミノ) エチル] - o - フェニレンジアミン
¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.63 (2H, d, J=8.58Hz) , 7.41 (2H, d, J=8.58Hz) , 7.13~7.16 (1H, m) ,
 7.11 (2H, d, J=8.58Hz) , 6.68~6.71 (1H, m) , 6.58 (2H, d, J=8.58Hz) ,
 6.30~6.47 (3H, m) , 5.02 (1H, t, J=5.88Hz) , 4.20 (2H, t, J=5.64Hz) ,
 3.86~3.96 (1H, m) , 3.55 (2H, t, J=5.28Hz) , 3.04~3.11 (1H, m) ,
 2.65~2.73 (1H, m) , 2.58~2.68 (1H, m)

実施例 6 1

N - [2 - (2-アミノ) エトキシエチル] - N - (4-クロロベンゼンスルフ
 ォニル) - N' - [3 - (4-クロロフェノキシ) プロピル] - o - フェニレン
 ジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.64 (2H, d, J=8.58Hz) , 7.44 (2H, d, J=8.91Hz) , 7.22 (2H, d, J=8.9Hz) ,
 7.15 (1H, t, J=6.93Hz) , 6.87 (2H, d, J=8.91Hz) , 6.70 (1H, d, J=8.25Hz) ,
 6.45 (1H, t, J=7.91Hz) , 6.34 (1H, d, J=7.59Hz) , 4.98 (1H, t, J=5.94Hz) ,
 4.01~4.14 (3H, m) , 3.23~3.48 (6H, m) , 2.75 (2H, t, J=5.20Hz) ,
 2.04~2.14 (2H, m)

実施例 6 2

N - (2-アミノエチル) - N - (4-クロロベンゼンスルフォニル) - N' -

(4-クロロシンナミル)-o-フェニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ:

7.64 (2H, d, J=8.58Hz), 7.46 (2H, d, J=8.58Hz), 7.28 (4H, m),
 7.15 (1H, t, J=7.26Hz), 6.71 (1H, t, J=8.25Hz), 6.58 (1H, d, J=16.16Hz),
 6.51 (1H, t, J=7.59Hz), 6.19~6.33 (2H, m), 3.96 (2H, d, J=5.63Hz),
 3.11~3.19 (1H, m), 3.28~3.87 (1H, m), 2.63~2.78 (1H, m)

実施例 6 3

N-[2-(2-アミノ)エトキシエチル]-N-(4-クロロベンゼンスルfonyl)-N'-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-o-フェニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ:

7.65 (2H, d, J=8.58Hz), 7.42~7.49 (1H, m), 7.40 (2H, d, J=8.58Hz),
 7.24 (2H, d, J=9.24Hz), 7.11~7.18 (1H, m), 6.87 (2H, d, J=8.91Hz),
 6.71 (1H, d, J=8.25Hz), 6.44~6.51 (2H, m), 5.80 (1H, t, J=5.94Hz),
 4.05~4.12 (3H, m), 3.49~3.52 (2H, m), 2.33~2.44 (2H, m)

実施例 6 4

N-[2-(2-アミノ)エトキシエチル]-N-(4-クロロベンゼンスルfonyl)-N'-[2-(4-クロロフェニルチオ)エチル]-o-フェニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ:

7.65 (2H, d, J=8.58Hz), 7.45 (2H, d, J=8.58Hz), 7.35 (2H, d, J=8.91Hz),
 7.27 (2H, d, J=8.91Hz), 7.15 (1H, t, J=6.93Hz), 6.58 (1H, d, J=6.27Hz),
 6.49 (1H, t, J=7.59Hz), 6.36 (1H, d, J=7.92Hz),
 5.12 (1H, brt, J=6.46Hz), 4.01~4.10 (1H, m), 3.26~3.59 (8H, m),
 3.10 (2H, t, J=7.26Hz), 2.76 (2H, t, J=4.95Hz)

実施例 6 5

N - (2 - アミノエチル) - N - (4 - クロロベンゼンスルフォニル) - N' -
 [2 - (4 - クロロフェニルチオ) エチル] - o - フェニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.29 (2H, d, J=8.91Hz), 7.23 (2H, d, J=8.91Hz), 7.11 (2H, d, J=8.58Hz),
 6.67~6.82 (1H, m), 6.58 (2H, d, J=8.58Hz), 6.24~6.45 (3H, m),
 5.04 (1H, t, J=5.92Hz), 4.08 (2H, t, J=5.62Hz), 3.88~3.97 (1H, m),
 3.78~3.86 (2H, m), 3.05~3.12 (1H, m), 2.72~2.76 (1H, m),
 2.58~2.68 (1H, m)

実施例 6 6

3 - (4 - クロロベンゼンスルフォニルアミノ) - 4 - [2 - (4 - クロロフェ
 ノキシ) エチル] アミノ - 1 - (4 - モルフォリノカルボニル) ベンゼン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.70 (1H, brs), 7.61 (2H, d, J=8.57Hz), 7.39~7.12 (5H, m),
 6.86 (2H, d, J=8.91Hz), 6.59 (1H, d, J=8.58Hz), 6.34 (1H, d, J=1.98Hz),
 5.35 (1H, m), 4.08 (2H, m), 3.76~3.25 (10H, m)

実施例 6 7

3 - (N - [2 - (2 - アミノ) エトキシエチル] - N - (4 - クロロベンゼン
 スルフォニル)) アミノ - 4 - [2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル] アミノ
 - 1 - (4 - モルフォリノカルボニル) ベンゼン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.67 (2H, d, J=8.57Hz), 7.44 (2H, d, J=8.57Hz),
 7.31 (1H, dd, J=8.58, 1.98Hz), 7.25 (2H, d, J=8.90Hz),
 6.86 (2H, d, J=8.90Hz), 6.73 (1H, d, J=8.58Hz), 6.69 (1H, d, J=1.98Hz),
 5.53 (1H, m), 4.16~4.03 (3H, m), 3.70~3.27 (15H, m), 2.73 (2H, m)

実施例 6 8

N - [2 - (2 - アミノ) エトキシエチル] - N - (4 - クロロベンゼンスルフ

オニル) - N' - [2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル] - N' - メチル - o - フェニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.84 (2H, d, J=8.57Hz), 7.46 (2H, d, J=8.57Hz), 7.20~7.25 (1H, m),
 7.21 (2H, d, J=8.91Hz), 7.09 (1H, d, J=7.92Hz), 6.91~6.93 (2H, m),
 6.78 (2H, d, J=8.9Hz), 4.00 (4H, br), 3.50~3.74 (4H, m),
 3.50~3.57 (4H, m), 3.12~3.19 (4H, m), 2.87 (3H, s), 2.76 (2H, br)

実施例 6 9

N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - N - (4 - クロロベンゼンスルフォニル) - N' - [2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル] - N' - メチル - o - フェニレンジアミン塩酸塩

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ :

10.24 (1H, brs), 7.76 (2H, d, J=8.92Hz), 7.72 (2H, d, J=8.92Hz),
 7.42 (2H, d, J=9.24Hz), 7.16 (1H, t, J=7.26Hz), 6.98 (2H, d, J=8.92Hz),
 6.84 (1H, d, J=7.92Hz), 6.47 (1H, d, J=7.24Hz), 6.32 (1H, d, J=6.90Hz),
 4.28~4.32 (1H, m), 4.10 (2H, t, J=5.94Hz), 3.46 (2H, t, J=5.46Hz),
 3.06 (2H, brs), 2.89 (3H, s), 2.78 (6H, dd, J=21.89, 2.98Hz)

実施例 7 0

N - [2 - (2 - アミノ) エトキシエチル] - N - (4 - クロロベンゼンスルフォニル) - N' - ベンジル - N' - [2 - (4 - クロロフェノキシ) エチル] - o - フェニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.84 (2H, d, J=8.9Hz), 7.45 (2H, d, J=8.58Hz), 7.28 (4H, d, J=3.63Hz),
 7.20~7.24 (1H, m), 7.17 (2H, d, J=8.91Hz), 6.91~6.95 (2H, m),
 6.71 (2H, d, J=8.91Hz), 4.41 (2H, d, J=2.97Hz), 4.03~4.16 (1H, m),
 3.91~3.96 (2H, m), 3.48~3.58 (2H, m), 3.00~3.20 (4H, m),

2.53 (2H, q, J=4.95Hz)

実施例 7 1

N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - N - (4 - クロロベンゼンスルフォニル) - N' - ベンジル - N' - [2 - (4 - クロロフェノキシ)エチル] - o - フェニレンジアミン塩酸塩

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ :

10.26 (1H, brs), 7.78 (2H, d, J=8.56Hz), 7.68 (2H, d, J=8.58Hz),
 7.24~7.48 (6H, m), 7.18 (1H, t, J=7.26Hz), 6.98 (2H, d, J=8.59Hz),
 6.84 (1H, d, J=7.42Hz), 6.47 (1H, d, J=7.34Hz), 6.34 (1H, d, J=6.98Hz),
 4.42 (2H, d, J=2.96Hz), 4.28~4.32 (1H, m), 4.12 (2H, t, J=5.92Hz),
 3.44 (2H, t, J=5.46Hz), 3.06 (2H, brs),
 2.78 (6H, dd, J=22.20, 2.94Hz)

実施例 7 2

N - [2 - (4 - クロロフェノキシ)エチル] - N - [2 - (ジメチルアミノ)エチル] - N' - (4 - クロロベンゼンスルフォニル) - o - フェニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.69 (2H, d, J=8.6Hz), 7.63 (2H, dd, J=7.6, 2Hz), 7.23 (2H, d, J=8.9Hz),
 7.17 (1H, dd, J=7.6, 2Hz), 7.18 (1H, br), 7.16 (2H, d, J=8.6Hz),
 7.09 (1H, td, J=7.6, 2Hz), 7.02 (1H, td, J=7.6, 2Hz),
 6.70 (2H, d, J=8.9Hz), 3.55 (2H, brt, J=5.6Hz), 3.23 (2H, t, J=5.6Hz),
 2.94 (2H, br), 2.43 (6H, s), 2.37 (2H, brt, J=6Hz)

実施例 7 3

N - [2 - (4 - クロロフェノキシ)エチル] - N - (4 - クロロベンゼンスルフォニル) - N' - (4 - クロロベンゼンスルフォニル) - o - フェニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.94 (1H, s) , 7.86 (2H, dm, J=8. 6Hz) , 7.54 (2H, dm, J=8. 9Hz) ,
 7.50 (1H, dd, J=8. 5, 1. 3Hz) , 7.45 (2H, dm, J=8. 9Hz) ,
 7.42 (2H, dm, J=8. 6Hz) , 7.24 (1H, td, J=8. 5, 1. 3Hz) ,
 7.23 (2H, dm, J=8. 9Hz) , 6.89 (1H, td, J=7. 9, 1. 3Hz) ,
 6.77 (2H, dm, J=8. 9Hz) , 6.46 (1H, dd, J=7. 9, 1. 3Hz) ,
 4.19 (1H, dq, J=7. 3, 5. 0Hz) , 3.92~3.98 (1H, m) , 3.79~3.87 (1H, m) ,
 3.44 (1H, dt, J=13. 9, 4. 9Hz)

参考例 2

N-(2-アミノエチル)-p-クロロアニリン

4-クロロフルオロベンゼン92.00gとエチレンジアミン290.0gを耐圧ステンレス反応容器に入れ、攪拌子を入れて密閉した後、外温200°Cにて2日間加熱攪拌した。放冷後反応液にクロロホルム800mlを加え、分液ロートに移し、水200ml、飽和食塩水200mlおよび飽和炭酸水素ナトリウム水溶液100mlにて順次洗浄した。水層をクロロホルム200mlづつ用いて3回抽出し、飽和食塩水で洗浄後、先のクロロホルム層とあわせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、目的物を微黄色油状物質として116.69g得た。このものはNMRにて不純物をほとんど含まずほぼ純粋なために、精製せずに次の反応に用いた。

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.11 (2H, dm, J=8. 9Hz) , 6.54 (2H, dm, J=8. 9Hz) , 4.08 (1H, br) ,
 3.14 (2H, t, J=6Hz) , 2.95 (2H, t, J=6Hz)

参考例 3

2-[2-(4-クロロフェニルアミノ)エチルアミノ]-3-ニトロピリジン
 N-(2-アミノエチル)-p-クロロアニリン116.67gにクロロホルム1000mlを加えて溶解し、氷冷下トリエチルアミン83.02gおよび2-クロロ-3-ニトロピリジン108.40gを順次加え、室温で2時間攪拌した。続いて1時間加熱還

流し、冷却後、水洗（500 ml × 2）し、水層をクロロホルム（500ml）で抽出した。クロロホルム層を合わせ、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧留去して得られた結晶性残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒；クロロホルム-メタノール=100：5）にて精製し、目的化合物を無色結晶として195.97g得た。

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

8.43 (1H, dd, J=7.5, 1.6Hz), 8.42 (1H, dd, J=4.6, 1.6Hz),
 7.12 (2H, dm, J=8.9Hz), 6.70 (1H, dd, J=7.5, 4.6Hz),
 6.57 (2H, dm, J=8.9Hz), 4.17 (1H, br), 3.90 (2H, dt, J=6.3, 5.9Hz),
 3.43 (2H, t, J=5.9Hz)

参考例 4

2-[2-(4-クロロフェニルアミノ)エチルアミノ]-3-アミノピリジン

参考例3での生成物97.11gに、エタノール300 ml および酢酸エチル300 ml を加えて溶解させ、20%水酸化パラジウム-カーボン7.50gを加え、1気圧の水素ガス雰囲気下、室温にて6時間攪拌した。反応終了後、触媒をろ去し、溶媒を減圧下留去し、目的物87.16gをアモルファスとして得た。この物は精製することなく次の反応に使用した。

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.89 (1H, dd, J=4.6, 1.6Hz), 7.52 (2H, dm, J=8.9Hz),
 7.32 (2H, dm, J=8.9Hz), 7.09 (1H, dd, J=7.9, 1.6Hz),
 7.00 (1H, dd, J=7.9, 4.6Hz), 4.48 (2H, brs), 4.20 (2H, m),
 3.98 (2H, m)

実施例 7 4

3-(4-クロロベンゼンスルフォニルアミノ)-2-[2-(4-クロロフェニルアミノ)エチルアミノ]ピリジン

参考例4での生成物0.45gに、クロロホルム 20 ml を加えて溶解し、ピリジン

0.16gおよびp-クロロベンゼンスルフォニルクロリド0.40gを順次加え、室温にて2日間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；n-ヘキサン-酢酸エチル=2:1）にて精製し、目的物を無色結晶として0.64g得た。

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

8.02 (1H, dd, J=5.3, 1.6Hz) , 7.65 (2H, dm, J=8.6Hz) ,
 7.43 (2H, dm, J=8.6Hz) , 7.10 (2H, dm, J=8.9Hz) ,
 6.64 (1H, dd, J=7.6, 1.6Hz) , 6.57 (2H, dm, J=8.9Hz) ,
 6.39 (1H, dd, J=7.6, 5.3Hz) , 5.73 (1H, br) , 3.65~3.75 (2H, br) ,
 3.31 (2H, brt, J=6Hz)

実施例75

3-[N-(4-クロロベンゼンスルfonyl)-N-(2-t-ブトキシカルボニルアミノエチル)アミノ-2-[2-(4-クロロフェニル)アミノエチル]アミノピリジン

実施例74での生成物80.87gにテトラヒドロフラン800mℓを加えて溶解し、氷冷下トリフェニルfosfin 58.20gおよびN-t-ブトキシカルボニル-アミノエタノール35.77gを順次加え、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート44.87gを30分要して滴下後、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；n-ヘキサン-酢酸エチル=2:1）にて溶出した後、再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；n-ヘキサン-酢酸エチル=1:1）にて精製し、目的物100.1gを無色アモルファスとして得た。

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

8.09 (1H, dd, J=4.6, 1.6Hz) , 7.60 (2H, dm, J=8.6Hz) ,
 7.48 (2H, dm, J=8.6Hz) , 7.10 (2H, dm, J=8.9Hz) , 6.60 (2H, dm, J=8.9Hz) ,
 6.50 (1H, dd, J=7.7, 1.6Hz) , 6.43 (1H, dd, J=7.7, 4.6Hz) ,

5.87 (1H, brt) , 5.13 (1H, brt) , 3.94~4.02 (1H, m) ,
 3.68~3.76 (2H, m) , 3.39 (2H, t, J=5.6Hz) , 3.10~3.13 (3H, m) ,
 1.39 (9H, s)

参考例 5

2 - [2 - [N - (4 - クロロフェニル) - N - t - プトキシカルボニル] アミノエチル] アミノ - 3 - ニトロピリジン

参考例 3 の生成物195.97gに、クロロホルム 1.2リットルを加えて溶解し、ジ - t - ブチルジカーボネイト (Boc_2O) 160.72g およびN, N -ジメチルアミノピリジン (DMAP) 2.44 g を加え、室温にて 2 日間攪拌した。原料を残すため、更に 2 日おきに Boc_2O 約40g および DMAP 1.22g をそれぞれ追加し、10日間反応させた。溶媒を減圧留去して得られた黄色残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ; n - ヘキサン - 酢酸エチル = 9 : 1) にて精製し、目的物58.78gを無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ :

8.39 (1H, dd, J=7.5, 1.6Hz) , 8.36 (1H, dd, J=4.6, 1.6Hz) ,
 8.35 (1H, br) , 7.27 (2H, dm, J=8.9Hz) , 7.15 (2H, dm, J=8.9Hz) ,
 6.66 (1H, dd, J=7.5, 4.6Hz) , 3.79 (2H, t, J=6Hz) ,
 3.78 (2H, dt, J=6, 6Hz) , 1.41 (9H, s)

参考例 6

2 - [2 - [N - (4 - クロロフェニル) - N - t プトキシカルボニル] アミノエチル] アミノ - 3 - アミノピリジン

参考例 5 の生成物54.50gを酢酸エチル500 ml に溶解し、20%水酸化パラジウム - カーボン5.00gを加え、1気圧の水素ガス雰囲気下、室温にて約 6 時間攪拌した。触媒をろ過し、ろ液をそのまま次の反応に使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ :

7.69 (1H, dd, J=4.9, 1.6Hz) , 7.27 (2H, dm, J=8.6Hz) ,

7.14 (2H, dm, J=8. 6Hz) , 6.81 (1H, dd, J=7. 3, 1. 6Hz) ,
 6.50 (1H, dd, J=7. 3, 4. 9Hz) , 4.71 (1H, br) , 3.93 (2H, t, J=6Hz) ,
 3.43 (2H, dt, J=5Hz) , 3.15 (1H, br) , 1.36 (9H, s)

実施例 7 6

化合物A : 3 - (4 - クロロベンゼンスルフォニル) アミノ - 2 - [2 - [N - (4 - クロロフェニル) - N - t - ブトキシカルボニル] アミノエチル] アミノピリジン

化合物B : 3 - [N, N - Bis (4 - クロロベンゼンスルフォニル) アミノ] - 2 - [2 - [N - (4 - クロロフェニル) - N - t - ブトキシカルボニル] アミノエチル] アミノピリジン

参考例 6 で得られたろ液を氷冷攪拌し、ピリジン17.56gおよびp - クロロベンゼンスルフォニルクロリド40.99gを順次加え、30分間攪拌した後、室温にて1時間攪拌した。反応液を分液ロートに移し、酢酸エチル500 ml を加えて、水および飽和食塩水で順次洗浄し、水層を酢酸エチル500 ml で抽出し、飽和食塩水で洗浄した。酢酸エチル層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過し、溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；n - ヘキサン - 酢酸エチル = 4 : 1）にて精製し、化合物A (64.11g) とスルフォンイミド化合物B (8.90g) をそれぞれ無色結晶として得た。

化合物A : ¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

8.17 (1/2×1H, dd, J=5. 0, 1. 7Hz) , 8.10 (1/2×1H, dd, J=5. 0, 1. 7Hz) ,
 7.97 (1/2×2H, d, J=8. 9Hz) , 7.96 (1/2×2H, d, J=8. 9Hz) ,
 7.55 (1/2×2H, d, J=8. 9Hz) , 7.53 (1/2×2H, d, J=8. 9Hz) ,
 7.34 (1/2×2H, d, J=8. 6Hz) , 7.23 (1/2×2H, d, J=8. 6Hz) ,
 7.10 (1/2×2H, d, J=8. 9Hz) , 6.08 (1H, dd, J=7. 6, 1. 7Hz) ,
 6.62 (1/2×1H, dd, J=7. 6, 5. 0Hz) , 6.61 (1/2×1H, dd, J=7. 6, 5. 0Hz) ,
 6.56 (1/2×2H, d, J=8. 9Hz) , 5.05 (1/2×1H, brt, J=6Hz) ,

5.03 ($1/2 \times 1\text{H}$, brt, $J=6\text{Hz}$) , 4.08~4.19 ($1/2 \times 1\text{H}$, m) ,
 3.60~3.95 ($1/2 \times 1\text{H}+2\text{H}$, m) , 3.33~3.38 (1H , m) , 1.35 ($1/2 \times 9\text{H}$, s) ,
 1.31 ($1/2 \times 9\text{H}$, s)

化合物B : $^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ :

8.14 (1H , dd, $J=4.9, 1.6\text{Hz}$) , 7.91 (4H , dm, $J=8.6\text{Hz}$) ,
 7.54 (4H , dm, $J=8.6\text{Hz}$) , 7.28 (2H , dm, $J=8.9\text{Hz}$) , 7.16 (2H , dm, $J=8.9\text{Hz}$) ,
 6.74 (1H , dd, $J=7.6, 1.6\text{Hz}$) , 6.48 (1H , dd, $J=7.6, 4.9\text{Hz}$) ,
 5.03 (1H , br) , 3.74 (2H , brt, $J=6\text{Hz}$) , 3.17 (2H , brq, $J=6\text{Hz}$) ,
 1.39 (9H , s)

実施例 7 7

3-(4-クロロベンゼンスルフォニルアミノ)-2-[2-(4-クロロフェニル)アミノエチルアミノ]ピリジン

実施例 7 6 の化合物A 1.53gに酢酸エチル20mℓを加えて溶解し、4規定塩酸-酢酸エチル7mℓを加え、室温にて18時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、酢酸エチル(100mℓ)で抽出した。酢酸エチル層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒；クロロホルム-メタノール=10:1)にて精製し、目的物を無色結晶として1.20g得た。

$^1\text{H-NMR}$ (270MHz, CDCl_3) δ :

8.02 (1H , dd, $J=5.3, 1.6\text{Hz}$) , 7.65 (2H , dm, $J=8.6\text{Hz}$) ,
 7.43 (2H , dm, $J=8.6\text{Hz}$) , 7.10 (2H , dm, $J=8.9\text{Hz}$) ,
 6.64 (1H , dd, $J=7.6, 1.6\text{Hz}$) , 6.57 (2H , dm, $J=8.9\text{Hz}$) ,
 6.39 (1H , dd, $J=7.6, 5.3\text{Hz}$) , 5.73 (1H , br) , 3.65~3.75 (2H , br) ,
 3.31 (2H , brt, $J=6\text{Hz}$)

目的物を得るためには、少量の場合には参考例4、実施例7 4のルートが使用

できるが、大量の場合には反応点が異なり、p-クロロフェニルアニリノ基にスルフォン化が進行してしまう。このため、参考例5以下のルートが必要であった。

実施例7 8

3-[N-(2-ブロモエチル)-N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)アミノ]-2-[2-[N-(4-クロロフェニル)-N-t-ブトキシカルボニル]アミノエチル]アミノピリジン

実施例7 6の化合物A 8.25gにテトラヒドロフラン80mlを加えて溶解し、氷冷下トリフェニルfosfin 5.98g、2-ブロモエタノール2.86g、およびジイソプロピルアゾジカルボキシレート4.62gを順次加えた後、室温にて30分間攪拌した。反応溶媒を減圧留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；n-ヘキサン-酢酸エチル=2:1）にて精製し、目的物を無色結晶として8.98g得た。

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ:

8.06 (1H, dd, J=5.0, 1.7Hz), 7.64 (2H, dm, J=8.6Hz),
 7.48 (2H, dm, J=8.6Hz), 7.10 (2H, dm, J=8.6Hz), 6.58 (2H, dm, J=8.6Hz),
 6.67 (1H, dd, J=7.6, 1.7Hz), 6.42 (1H, dd, J=7.6, 5.0Hz),
 5.54 (1H, brt, J=5Hz), 3.99~4.13 (1H, m), 3.76~3.87 (2H, m),
 3.55~3.71 (2H, m), 3.38~3.55 (1H, m), 3.24~3.38 (2H, m),
 1.44 (9H, s)

実施例7 9

3-[N-(2-ブロモエチル)-N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)]アミノ-2-[2-(4-クロロフェニル)アミノエチル]アミノピリジン

実施例7 8の生成物2.00gに酢酸エチル20mlを加えて溶解し、室温下、4規定塩酸12mlを加えて24時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、酢酸エチル(100 ml)で抽出した。酢酸エチル層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、溶媒を留去して得

られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；クロロホルム－メタノール＝10：1）にて精製し、目的物を無色アモルファスとして1.68g得た。

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

8.10 (1H, dd, J=4.9, 2.0Hz), 7.62 (2H, dm, J=8.6Hz),
 7.48 (2H, dm, J=8.6Hz), 7.10 (2H, dm, J=8.9Hz), 6.58 (2H, dm, J=8.9Hz),
 6.57 (1H, dd, J=7.7, 2.0Hz), 6.44 (1H, dd, J=7.7, 4.9Hz),
 5.64 (1H, brt, J=6Hz), 4.52 (1H, br), 4.17 (1H, m), 3.77 (1H, m),
 3.63 (1H, m), 3.47 (1H, m), 3.30～3.38 (4H, m)

同様な操作により実施例7 6の化合物Aと種々のアルコール類から以下の実施例8 0～8 6の化合物を製造した。

実施例8 0

3-[N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-N-(2-メチルアミノエチル)アミノ-2-[2-(4-クロロフェニル)アミノエチル]アミノピリジン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

8.06 (1H, dd, J=5.0, 1.7Hz), 7.63 (2H, dm, J=8.7Hz),
 7.46 (2H, dm, J=8.7Hz), 7.09 (2H, dm, J=8.9Hz), 6.59 (2H, dm, J=8.9Hz),
 6.56 (1H, dd, J=7.6, 1.7Hz), 6.37 (1H, dd, J=7.6, 5.0Hz),
 4.80 (1H, br), 4.10～4.20 (1H, m), 3.81～3.90 (1H, m),
 3.45～3.56 (1H, m), 3.25～3.40 (2H, m), 3.04～3.12 (1H, m),
 2.51～2.67 (2H, m), 2.37 (3H, s)

実施例8 1

3-[N-(3-アミノプロピル)-N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)アミノ-2-[2-(4-クロロフェニル)アミノエチル]アミノピリジン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

8.05 (1H, t, J=3.3Hz) , 7.68 (2H, d, J=8.5Hz) , 7.44 (2H, d, J=8.5Hz) ,
 7.01 (2H, d, J=8.6Hz) , 6.53 (2H, d, J=8.6Hz) , 6.36 (2H, d, J=3.3Hz) ,
 6.17 (1H, brt, J=6Hz) , 4.75 (1H, br) , 4.35~4.43 (1H, m) ,
 3.60~3.75 (2H, m) , 3.15~3.35 (3H, m) , 2.95~3.10 (2H, m) ,
 1.75~2.00 (2H, m)

実施例 8 2

3-[N-(4-クロロベンゼンスルfonyl)-N-(2-ピロリジノエチル)]アミノ-2-[2-(4-クロロフェニル)アミノエチル]アミノピリジン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

8.05 (1H, dd, J=5.0, 1.7Hz) , 7.64 (2H, dm, J=8.6Hz) ,
 7.46 (2H, dm, J=8.6Hz) , 7.10 (2H, dm, J=8.9Hz) , 6.61 (2H, dm, J=8.9Hz) ,
 6.55 (1H, dd, J=7.6, 1.7Hz) , 6.36 (1H, dd, J=7.6, 5.0Hz) ,
 4.79 (1H, br) , 4.15~4.26 (1H, m) , 3.86~3.94 (1H, m) ,
 3.00~3.07 (1H, m) , 2.60~2.73 (3H, m) , 2.22~2.40 (3H, m) ,
 1.60~1.75 (4H, m)

実施例 8 3

3-[N-(4-クロロベンゼンスルfonyl)-N-[2-(2-ヒドロキシエチル)アミノエチル]アミノ-2-[2-(4-クロロフェニル)アミノエチル]アミノピリジン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

8.06 (1H, dd, J=5.0, 1.7Hz) , 7.56 (2H, dm, J=8.7Hz) ,
 7.39 (2H, dm, J=8.7Hz) , 7.08 (2H, dm, J=8.9Hz) ,
 6.78 (1H, dd, J=7.6, 1.7Hz) , 6.53 (2H, dm, J=8.9Hz) ,
 6.43 (1H, dd, J=7.6, 5.0Hz) , 4.79 (1H, br) , 4.28~4.44 (2H, m) ,
 4.10~4.20 (1H, m) , 3.80 (1H, dt, J=7.9, 1.7Hz) , 3.44~3.70 (4H, m) ,

3.19～3.33 (4H, m)

実施例 8 4

3-[N-(4-クロロベンゼンスルfonyl)-N-(3-ピペリジノメチル)アミノ-2-[2-(4-クロロフェニル)アミノエチル]アミノピリジン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ:

8.13 (1/2×1H, dd, J=5.0, 1.7Hz), 8.12 (1/2×1H, dd, J=5.0, 1.7Hz),
 7.67 (1/2×2H, d, J=8.9Hz), 7.66 (1/2×2H, d, J=8.9Hz),
 7.46 (1/2×2H, d, J=8.9Hz), 7.45 (1/2×2H, d, J=8.9Hz),
 7.09 (2H, d, J=8.9Hz), 6.63 (1/2×1H, dd, J=7.6, 1.7Hz),
 6.62 (1/2×1H, dd, J=7.6, 1.7Hz), 6.57 (1/2×2H, d, J=8.9Hz),
 6.56 (1/2×2H, d, J=8.9Hz), 6.46 (1/2×1H, dd, J=7.6, 5.0Hz),
 6.45 (1/2×1H, dd, J=7.6, 5.0Hz), 5.50 (1/2×1H, brt, J=6Hz),
 5.46 (1/2×1H, brt, J=6Hz), 4.48 (1H, br), 4.08～4.25 (1H, m),
 3.71～3.84 (1H, m), 3.49～3.60 (1H, m), 3.23～3.40 (2H, m),
 2.80～2.94 (2H, m), 2.13～2.41 (3H, m), 2.00～2.12 (1H, m),
 1.40～1.70 (2H, m), 1.08～1.35 (2H, m)

実施例 8 5

3-[N-(4-クロロベンゼンスルfonyl)-N-(2-ピペリジノメチル)アミノ-2-[2-(4-クロロフェニル)アミノエチル]アミノピリジン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ:

8.05 (1H, dd, J=5.0, 1.7Hz), 7.62 (2H, dm, J=8.6Hz),
 7.46 (2H, dm, J=8.6Hz), 7.09 (2H, dm, J=8.9Hz), 6.60 (2H, dm, J=8.9Hz),
 6.54 (1H, dd, J=7.6, 1.7Hz), 6.33 (1H, dd, J=7.6, 5.0Hz),
 3.78～3.92 (3H, m), 3.25～3.50 (2H, m), 2.94～3.03 (2H, m),

2.34~2.52 (2H, m), 1.75~1.85 (1H, m), 1.42~1.58 (3H, m),
1.23~1.33 (2H, m)

実施例 8 6

3-[N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-N-(2-アミノエチル)]

アミノ-2-[2-(4-クロロフェニル)アミノエチル]アミノピリジン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ:

8.07 (1H, dd, J=5.0, 1.6Hz), 7.62 (2H, dm, J=8.6Hz),
7.46 (2H, dm, J=8.6Hz), 7.09 (2H, dm, J=8.9Hz), 6.58 (2H, dm, J=8.9Hz),
6.57 (1H, dd, J=7.6, 1.6Hz), 6.40 (1H, dd, J=7.6, 5.0Hz),
3.93~4.03 (1H, m), 3.74~3.85 (1H, m), 3.51~3.62 (1H, m),
3.26~3.42 (2H, m), 3.04~3.12 (1H, m), 2.79~2.87 (1H, m),
2.59~2.69 (1H, m)

実施例 8 7

3-N,N-ビス(4-クロロベンゼンスルフォニル)アミノ-2-[2-(4-クロロフェニル)アミノエチル]アミノピリジン

実施例 7 6 の化合物B 1.12gに酢酸エチル20mℓを加えて溶解し4規定塩酸-酢酸エチル10mℓを加え、室温にて20時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、酢酸エチル(100mℓ)で抽出した。酢酸エチル層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: クロロホルム-メタノール=10:1)にて精製し、目的物を無色アモルファスとして0.94g得た。

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ:

8.23 (1H, dd, J=4.8, 1.7Hz), 7.97 (4H, dm, J=8.8Hz),
7.83 (4H, dm, J=8.8Hz), 7.28 (2H, dm, J=8.9Hz),
7.02 (1H, dd, J=7.9, 1.7Hz), 6.87 (2H, dm, J=8.9Hz), 6.85 (1H, br),

6.73 (1H, dd, J=7.9, 4.8Hz), 3.62 (2H, brq, J=6.6Hz),
3.17 (2H, brt, J=6.6Hz)

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ:

8.19 (1H, dd, J=4.9, 1.6Hz), 7.87 (4H, dm, J=8.6Hz),
7.47 (4H, dm, J=8.6Hz), 7.13 (2H, dm, J=8.6Hz), 6.53 (2H, dm, J=8.6Hz),
6.83 (1H, dd, J=7.6, 1.6Hz), 6.55 (1H, dd, J=7.6, 4.9Hz),
4.84 (1H, brt, J=6Hz), 3.55 (2H, brq, J=6Hz), 3.20 (2H, brt, J=6Hz)

実施例 8 8

3-[N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-N-(2-t-ブトキシカルボニルアミノエチル)]アミノ-2-[4-(4-クロロフェニル)-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノ]ピリジン

実施例 7 5 の生成物1.52gに塩化メチレン30mℓを加えて溶解し、氷浴攪拌下、オキサリルクロリド0.50gおよびトリエチルアミン0.80gを順次加えた後、室温にて1時間攪拌した。反応液にクロロホルム(100mℓ)を加え、2回水洗した。水層はクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を合わせ、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒；クロロホルム-メタノール=10:1)にて精製し、目的物を無色アモルファスとして1.53gを得た。

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ:

8.52 (1H, dd, J=4.6, 1.6Hz), 7.50 (2H, d, J=8.8Hz),
7.46 (2H, d, J=8.8Hz), 7.43 (4H, s), 7.27 (1H, dd, J=7.9, 4.6Hz),
7.14 (1H, dd, J=7.9, 1.6Hz), 5.45 (1H, brt, J=5Hz), 4.47~4.64 (2H, m),
3.95~4.07 (1H, m), 3.85~3.95 (1H, m), 3.73~3.85 (1H, m),
3.30~3.45 (3H, m), 1.32 (9H, s)

参考例 7

2-[4-(4-クロロフェニル)-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノ]-3

-ニトロピリジン

参考例3の生成物3.10gに、塩化メチレン30mlを加えて溶解し、氷浴攪拌下、オキサリルクロリド1.61gおよびトリエチルアミン3.21gを順次加えた後、室温にて1時間攪拌した。反応液にクロロホルム(100 ml)を加え、2回水洗した。水層はクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を合わせ、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧留去して得られた黄色残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒；クロロホルム-メタノール=10:1)にて精製し、目的物を無色結晶として2.00g得た。

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ:

8.55 (1H, dd, J=4.6, 1.6Hz), 8.23 (1H, dd, J=7.9, 1.6Hz),
7.44 (2H, dm, J=8.9Hz), 7.38 (2H, dm, J=8.9Hz),
7.37 (1H, dd, J=7.9, 4.6Hz), 4.69 (2H, m), 4.33 (2H, m)

参考例8

3-アミノ-2-[4-(4-クロロフェニル)-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノ]ピリジン

参考例7の生成物2.00gに、エタノール50mlおよびメタノール10mlを加えて懸濁させ、20%水酸化パラジウム-カーボン0.50gを加え、1気圧の水素ガス雰囲気下、室温にて6時間攪拌した。触媒をろ過し、溶媒を減圧留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒；クロロホルム-メタノール=10:1)にて精製し、原料を無色結晶として0.22g回収すると同時に、目的物を無色結晶として1.10g得た。

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ:

7.98 (1H, dd, J=4.0, 2.0Hz), 7.42 (2H, dm, J=9Hz),
7.37 (2H, dm, J=9Hz), 7.12~7.20 (2H, m), 4.33 (2H, m), 4.15 (2H, m),
4.07 (2H, brs)

実施例8 9

3 - (4 - クロロベンゼンスルフォニルアミノ) - 2 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノ] ピリジン

参考例 8 の生成物1.05gに、クロロホルム40mℓを加えて溶解し、氷浴攪拌下ピリジン0.31gおよびp - クロロベンゼンスルfonylクロリド0.84gを順次加えた。室温にて18時間攪拌後、50°Cにて2時間加熱攪拌した。反応液にクロロホルム100mℓを加え、2回水洗した。水層はクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を合わせ、飽和食塩水で洗净後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧留去して得られた黄色残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒；クロロホルム - メタノール=10 : 1)にて精製し、参考例 8 の生成物を無色結晶として0.19g回収すると同時に、目的物を無色結晶として1.20g得た。

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

8.37 (1H, dd, J=4.6, 1.6Hz), 7.77 (1H, dd, J=8.6, 1.6Hz),
 7.73 (2H, dm, J=8.6Hz), 7.66 (1H, br), 7.46 (2H, dm, J=8.6Hz),
 7.42 (2H, dm, J=8.9Hz), 7.33 (2H, dm, J=8.9Hz),
 7.32 (1H, dd, J=8.6, 4.6Hz), 3.98 (2H, m), 3.92 (2H, m)

実施例 9 0

3 - [N - (2 - プロモエチル) - N - (4 - クロロベンゼンスルfonyl)] アミノ - 2 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 2, 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジノ] ピリジン

実施例 8 9 の生成物0.45gにテトラヒドロフラン20mℓを加えて溶解し、氷冷下トリフェニルfosfin 289mg、2 - プロモエタノール137mg、およびジイソプロピルアゾジカルボキシレート222mgを順次加え、室温にて30分間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒；n - ヘキサン - 酢酸エチル=2 : 1)にて精製し、目的物を無色アモルファスとして529mg得た。

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

8.56 (1H, dd, J=4.8, 1.8Hz), 7.53 (4H, s), 7.42 (4H, s),
 7.32 (1H, dd, J=8.0, 4.8Hz), 7.11 (1H, dd, J=8.0, 1.8Hz),
 4.3~4.5 (2H, br), 3.8~4.2 (2H, br), 3.5~3.8 (4H, br)

実施例 9 1

3-[N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-N-(2-t-ブトキシカルボニルアミノエチル)アミノ-2-[4-(4-クロロフェニル)-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノ]ピリジン

実施例 8 9 の生成物422mgにテトラヒドロフラン20mlを加えて溶解し、氷冷下トリフェニルfosfin 338mg、N-t-ブトキシカルボニルアミノエタノール207.7mg、およびジイソプロピルアゾジカルボキシレート260.4mgを順次加え、室温にて30分間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒；n-ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、目的物を無色アモルファスとして529mg得た。

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

8.52 (1H, dd, J=4.6, 1.6Hz), 7.50 (2H, d, J=8.8Hz),
 7.46 (2H, d, J=8.8Hz), 7.43 (4H, s), 7.27 (1H, dd, J=7.9, 4.6Hz),
 7.14 (1H, dd, J=7.9, 1.6Hz), 5.45 (1H, brt, J=5Hz), 4.47~4.64 (2H, m),
 3.95~4.07 (1H, m), 3.85~3.95 (1H, m), 3.73~3.85 (1H, m),
 3.30~3.45 (3H, m), 1.32 (9H, s)

実施例 9 2

3-[N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-N-(2-アミノエチル)アミノ-2-[4-(4-クロロフェニル)-2,3-ジオキソ-1-ピペラジノ]ピリジン

実験例 9 1 の生成物529mgに酢酸エチル10mlを加えて溶解し、室温下、4規定塩酸6mlを加えて24時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、酢酸エチル100mlを加えて抽出した。酢酸エチル層を水および飽和食

塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム-メタノール=10：1）にて精製し、目的物を無色アモルファスとして441mgを得た。

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

8.50 (1H, dd, J=4.6, 1.4Hz) , 7.46 (4H, s) ,
 7.40 (2H, d, J=6.3Hz, AB-type) , 7.38 (2H, d, J=6.3Hz, AB-type) ,
 7.28 (1H, dd, J=8.0, 4.6Hz) , 7.19 (1H, dd, J=8.0, 1.4Hz) ,
 4.45~4.60 (2H, br) , 3.80~4.05 (2H, br) , 3.40~3.60 (1H, br) ,
 2.80~3.20 (3H, br)

以下実施例78、79と同様な操作を行って、実施例93から実施例123の化合物を得た。

実施例93

3-[N-(4-クロロベンゼンスルfonyl)-N-(2-ジメチルアミノエチル)]アミノ-2-[2-(4-クロロフェニル)アミノエチル]アミノピリジン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

8.05 (1H, dd, J=4.95, 1.65Hz) , 7.62 (2H, d, J=8.91Hz) ,
 7.45 (2H, d, J=8.91Hz) , 7.09 (2H, d, J=8.91Hz) , 6.60 (2H, d, J=8.91Hz) ,
 6.55~6.11 (1H, m) , 6.34~6.39 (1H, m) , 4.67~4.88 (1H, br) ,
 4.12~4.27 (1H, m) , 3.81~3.96 (1H, m) , 3.16~3.52 (3H, m) ,
 2.92~3.05 (1H, m) , 2.39 (1H, ddd, J=12.87, 10.56, 4.62Hz) ,
 2.21 (6H, s) , 2.06~2.22 (1H, m)

実施例94

3-[N-[2-(2-アミノエトキシ)エチル]-N-(4-クロロベンゼンスルfonyl)]アミノ-2-[2-(4-クロロフェニル)アミノエチル]ア

ミノピリジン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

8.07 (1H, dd, J=4.95, 1.65Hz) , 7.64 (2H, d, J=8.91Hz) ,
 7.47 (2H, d, J=8.58Hz) , 7.09 (2H, d, J=8.90Hz) , 6.57 (2H, d, J=8.91Hz) ,
 6.50~6.65 (1H, m) , 6.37~6.42 (1H, m) , 6.05 (1H, t, J=6.11Hz) ,
 4.08~4.19 (1H, m) , 3.69~3.89 (1H, m) , 3.22~3.75 (7H, m) ,
 3.13~3.21 (1H, m) , 2.65~2.87 (2H, m)

実施例 9 5

3-[N-(4-クロロベンゼンスルfonyl)-N-[2-(2-ピペリジル)エチル]アミノ-2-[2-(4-クロロフェニル)アミノエチル]アミノピリジン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

8.07 (1H, dd, J=4.93, 1.65Hz) , 7.61 (2H, d, J=8.58Hz) ,
 7.47 (2H, d, J=8.58Hz) , 7.10 (2H, d, J=8.91Hz) , 6.59 (2H, d, J=8.91Hz) ,
 6.48~6.52 (1H, m) , 6.36~6.42 (1H, m) , 5.84 (1H, t, J=6.27Hz) ,
 4.33~4.87 (1H, br) , 3.74~4.06 (2H, m) , 3.50~3.69 (1H, m) ,
 3.25~3.48 (2H, m) , 3.05~3.17 (1H, m) , 2.90~3.04 (1H, m) ,
 2.43~2.62 (2H, m) , 1.18~1.90 (8H, m) , 0.94~1.09 (1H, m)

実施例 9 6

3-[N-(4-クロロベンゼンスルfonyl)-N-[2-(3-ニトロ-2-ピペリジル)アミノエチル]アミノ-2-[2-(4-クロロフェニル)アミノエチル]アミノピリジン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

8.37 (1H, dd, J=8.25, 1.65Hz) , 8.25~8.33 (2H, m) ,
 8.09 (1H, dd, J=4.95, 1.65Hz) , 7.60 (2H, d, J=8.58Hz) ,
 7.42 (2H, d, J=8.58Hz) , 7.07 (2H, d, J=8.90Hz) , 6.55 (2H, d, J=8.91Hz) ,

6.54~6.68 (2H, m), 6.41~6.46 (1H, m), 5.71 (1H, t, J=6.10Hz),
 4.43~4.54 (1H, br), 4.16~4.25 (1H, m), 3.73~3.91 (2H, m),
 3.52~3.67 (1H, m), 3.25~3.50 (4H, m)

実施例 9 7

3-[N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-N-[2-(1-ピペラジニル)エチル]アミノ-2-[2-(4-クロロフェニル)アミノエチル]アミノピリジン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ:

8.04~8.07 (1H, m), 7.62 (2H, d, J=8.58Hz), 7.47 (2H, d, J=8.91Hz),
 7.10 (2H, d, J=8.58Hz), 6.78 (2H, d, J=8.90Hz), 6.51~6.55 (1H, m),
 6.34~6.39 (1H, m), 4.70~5.00 (1H, br), 4.13~4.32 (1H, m),
 3.84~4.02 (1H, m), 3.19~3.50 (3H, m), 2.86~3.04 (1H, m),
 2.38~2.88 (4H, br), 2.33~2.49 (1H, m), 2.01~2.32 (3H, m),
 1.39~1.81 (1H, br)

実施例 9 8

3-[N-[2-(3-アミノ-2-ピリジル)アミノエチル]-N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)]アミノ-2-[2-(4-クロロフェニル)アミノエチル]アミノピリジン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ:

8.05 (1H, dd, J=4.95, 1.65Hz), 7.61 (3H, m), 7.43 (2H, d, J=8.58Hz),
 7.07 (2H, d, J=8.57Hz), 6.60 (1H, d, J=1.65Hz), 6.58 (1H, d, J=1.65Hz),
 6.50 (3H, m), 6.38~6.48 (1H, m), 5.88 (1H, t, J=5.94Hz),
 4.30~5.00 (2H, br), 4.19~4.22 (1H, m), 2.70~3.79 (10H, m)

実施例 9 9

3-[N-(2-アミノフェニル)メチル-N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)]アミノ-2-[2-(4-クロロフェニル)アミノエチル]アミノピリ

ジン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.94 (1H, dd, J=4.95, 1.65Hz) , 7.71 (2H, d, J=8.91Hz) ,
 7.52 (2H, d, J=8.57Hz) , 7.10 (2H, d, J=8.91Hz) , 6.97~7.07 (1H, m) ,
 6.58~6.67 (2H, m) , 6.50 (2H, d, J=8.91Hz) , 6.42~6.52 (m, 2H) ,
 6.33~6.38 (1H, m) , 5.93 (1H, t, J=5.94Hz) , 5.24 (1H, d, J=13.53Hz) ,
 4.10~4.51 (3H, br) , 3.83 (1H, d, J=13.53Hz) , 3.26~3.45 (2H, m) ,
 2.97~3.16 (2H, m)

実施例 100

3 - [N - [2 - (4 - アミノフェニル) エチル] - N - (4 - クロロベンゼンスルフォニル)] アミノ - 2 - [2 - (4 - クロロフェニル) アミノエチル] アミノピリジン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

8.06~8.09 (1H, m) , 7.57 (2H, d, J=8.58Hz) , 7.45 (2H, d, J=8.58Hz) ,
 7.10 (2H, d, J=8.91Hz) , 6.87 (2H, d, J=8.25Hz) , 6.50~6.58 (5H, m) ,
 6.39~6.44 (m, 1H) , 5.33 (1H, t, J=5.94Hz) , 4.40~4.65 (1H, br) ,
 4.00~4.13 (1H, m) , 3.72~3.84 (1H, m) , 3.50~3.70 (1H, br) ,
 3.14~3.49 (4H, m) , 2.53~2.72 (2H, m)

実施例 101

2 - [2 - (4 - クロロフェニル) アミノエチル] アミノ - 3 - [N - [2 - (4 - モルフォリノ) エチル] - N - (4 - クロロベンゼンスルフォニル)] アミノピリジン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

8.06 (1H, dd, J=4.62, 1.65Hz) , 7.62 (2H, d, J=8.58Hz) ,
 7.48 (2H, d, J=8.91Hz) , 7.11 (2H, d, J=8.91Hz) , 6.64~6.75 (1H, m) ,
 6.63 (2H, d, J=8.90Hz) , 6.52 (1H, dd, J=7.59, 1.98Hz) ,

6.37 (1H, dd, J=7.59, 4.95Hz), 4.62~5.11 (1H, br),
 4.17~4.30 (1H, m), 3.89~4.03 (1H, m), 3.56~3.59 (4H, m),
 3.22~3.55 (3H, m), 2.92~3.04 (1H, m), 2.50~2.77 (2H, m),
 2.37~2.50 (1H, m), 2.10~2.36 (3H, m)

実施例 102

3-[N-(3-ブロモプロピル)-N-[2-(4-クロロベンゼンスルフォニル)]

アミノ-2-[2-(4-クロロフェニル)アミノエチル]アミノピリジン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ:

8.09 (1H, dd, J=4.62, 1.65Hz), 7.62 (2H, d, J=8.91Hz),
 7.50 (2H, d, J=8.58Hz), 7.10 (2H, d, J=8.91Hz), 6.58 (2H, d, J=8.91Hz),
 6.49~6.59 (1H, m), 6.38~6.52 (1H, m), 5.60 (1H, t, J=5.78Hz),
 3.92~4.08 (1H, m), 3.74~3.91 (1H, m), 3.25~3.72 (5H, m),
 3.10~3.24 (1H, m), 1.74~2.20 (1H, m)

実施例 103

3-[N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-N-[2-(イミダゾール-1-イル)エチル]]アミノ-2-[2-(4-クロロフェニル)アミノエチル]

アミノピリジン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ:

8.06~8.15 (1H, m), 7.54 (2H, d, J=8.90Hz), 7.46 (2H, d, J=8.58Hz),
 7.42 (1H, brs), 7.11 (2H, d, J=8.91Hz), 7.05 (1H, brs),
 6.90 (1H, brs), 6.59 (2H, d, J=8.91Hz), 6.48~6.52 (1H, m),
 6.40~6.47 (1H, m), 5.12 (1H, t, J=5.94Hz), 3.98~4.27 (3H, m),
 3.62~3.81 (1H, m), 3.23~3.54 (4H, m)

実施例 104

3-[N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-N-(3-N-メチルアミノプロピル)]アミノ-2-[2-(4-クロロフェニル)アミノエチル]アミノ

ピリジン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

8.07 (1H, m), 7.62 (2H, d, J=8.58Hz), 7.48 (2H, d, J=8.58Hz),
 7.10 (2H, d, J=8.91Hz), 6.59 (2H, d, J=8.91Hz), 6.45~6.53 (1H, m),
 6.37~6.42 (1H, m), 6.09 (1H, t, J=5.94Hz), 4.52~4.75 (1H, br),
 3.78~3.99 (2H, m), 3.50~3.69 (1H, m), 3.25~3.44 (2H, m),
 3.10 (1H, dq, J=7.58, 5.28Hz), 2.59 (2H, ddd, J=25.73, 12.20, 6.60Hz),
 2.32 (3H, s), 1.37~1.72 (2H, m)

実施例 105

3-[N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-N-[2-(イミダゾール-2-イル)チオエチル]アミノ-2-[2-(4-クロロフェニル)アミノエチル]アミノピリジン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

8.07 (1H, dd, J=4.95, 1.65Hz), 7.57 (2H, d, J=8.91Hz),
 7.45 (2H, d, J=8.58Hz), 7.08 (2H, d, J=8.90Hz), 6.90~7.21 (2H, m),
 6.57 (2H, d, J=8.91Hz), 6.42~6.51 (1H, m), 6.34~6.42 (1H, m),
 5.94 (1H, t, J=5.94Hz), 4.30~5.10 (1H, br), 3.92~4.06 (1H, m),
 3.59~3.84 (2H, m), 3.28~3.40 (3H, m),
 3.26 (1H, dt, J=13.52, 4.62Hz), 2.97~3.18 (1H, m),
 2.69~2.86 (1H, m)

実施例 106

2-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]アミノ-3-[N-(2-アミノエチル)-N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)]アミノピリジン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

8.07 (1H, dd, J=4.95, 1.65Hz), 7.65 (2H, d, J=8.91Hz),
 7.44 (2H, d, J=8.91Hz), 7.23 (2H, d, J=8.90Hz),

6.85 (2H, d, J=8.91Hz) , 6.69 (1H, dd, J=7.59, 1.65Hz) ,
 6.59 (1H, brt, J=5.78Hz) , 6.43 (1H, dd, J=7.59, 4.95Hz) ,
 3.85~4.18 (4H, m) , 3.66~3.77 (1H, m) , 3.10 (1H, dt, J=13.5, 4.45Hz) ,
 2.77~2.86 (1H, m) , 2.59~2.69 (1H, m)

実施例 107

2-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]アミノ-3-[N-[2-(2-アミノエトキシ)エチル]-N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)]アミノピリジン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

8.08 (1H, dd, J=4.95, 1.65Hz) , 7.65 (2H, d, J=8.58Hz) ,
 7.43 (2H, d, J=8.58Hz) , 7.23 (2H, d, J=8.90Hz) , 6.87 (2H, d, J=8.91Hz) ,
 6.75 (1H, dd, J=7.59, 1.65Hz) , 6.45 (1H, dd, J=7.59, 4.95Hz) ,
 5.89 (1H, brt, J=5.78Hz) , 4.00~4.16 (3H, m) , 3.83 (2H, q, J=5.61Hz) ,
 3.45 (2H, t, J=5.45Hz) , 3.25~3.39 (3H, m) , 2.75 (2H, t, J=5.12Hz)

実施例 108

2-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]アミノ-3-[N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)]アミノピリジン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

8.06 (1H, dd, J=4.95, 1.65Hz) , 7.63 (2H, d, J=8.91Hz) ,
 7.37 (2H, d, J=8.57Hz) , 7.25 (2H, d, J=8.91Hz) , 6.88 (2H, d, J=9.24Hz) ,
 6.83~6.91 (2H, m) , 6.44 (1H, dd, J=7.59, 4.95Hz) , 4.05~4.22 (2H, m) ,
 3.82~3.99 (2H, m) , 3.58~3.71 (1H, m) , 3.00~3.08 (1H, m) ,
 2.35~2.45 (1H, m) , 2.14~2.29 (1H, m) , 2.20 (6H, s)

実施例 109

2-[2-(4-クロロフェニルチオ)エチル]アミノ-3-[N-(2-アミノエチル)-N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)]アミノピリジン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

8.07 (1H, dd, J=4.95, 1.65Hz) , 7.65 (2H, d, J=8.58Hz) ,
 7.47 (2H, d, J=8.58Hz) , 7.36 (2H, d, J=8.58Hz) , 7.26 (2H, d, J=8.58Hz) ,
 6.65 (1H, dd, J=7.59, 1.65Hz) , 6.46 (1H, br) ,
 6.43 (1H, dd, J=7.59, 4.95Hz) , 3.91~4.02 (1H, m) , 3.47~3.76 (2H, m) ,
 3.03~3.26 (3H, m) , 2.60~2.89 (2H, m)

実施例 1 1 0

2-[2-[4-(4-クロロフェニルチオ)エチル]アミノ-3-[N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)]アミノピリジン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

8.06 (1H, dd, J=4.95, 1.65Hz) , 7.65 (2H, d, J=8.58Hz) ,
 7.45 (2H, d, J=8.58Hz) , 7.40 (2H, d, J=8.58Hz) , 7.27 (2H, d, J=8.58Hz) ,
 6.75 (1H, dd, J=7.59, 1.65Hz) , 6.75 (1H, br) ,
 6.42 (1H, dd, J=7.59, 4.95Hz) , 4.10~4.21 (1H, m) , 3.65~3.78 (1H, m) ,
 3.37~3.50 (1H, m) , 3.12~3.22 (1H, m) , 2.95~3.07 (2H, m) ,
 2.34~2.45 (1H, m) , 2.14~2.27 (1H, m) , 2.22 (6H, s)

実施例 1 1 1

2-[2-[N-(4-クロロフェニル)-N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)]アミノエチル]アミノ-3-[N-(2-アミノエチル)-N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)]アミノピリジン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

8.00 (1H, m) , 7.64 (2H, d, J=8.91Hz) , 7.60~7.37 (6H, m) ,
 7.34 (2H, m) , 7.06 (2H, m) , 6.72~6.37 (3H, m) , 4.08~3.72 (2H, m) ,
 3.63 (2H, m) , 3.38~3.06 (2H, m) , 3.00~2.60 (2H, m)

実施例 1 1 2

3 - [N - (2 - アミノエチル) - N - (4 - メトキシベンゼンスルフォニル)]

アミノ - 2 - [2 - (4 - メトキシフェニル) アミノエチル] アミノピリジン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.95 (1H, dd, J=4.95, 1.32Hz), 7.52 (2H, d, J=8.57Hz),
 6.83 (2H, d, J=8.58Hz), 6.67 (2H, d, J=8.58Hz), 6.54 (2H, d, J=8.91Hz),
 6.46~6.47 (1H, br), 6.26~6.34 (1H, m), 3.78~3.88 (1H, m),
 3.73 (3H, s), 3.62 (3H, s), 3.44~3.56 (1H, m), 3.15~3.36 (2H, m),
 2.91~2.99 (1H, m), 2.63~2.71 (1H, m), 2.46~2.56 (1H, m)

実施例 1 1 3

2 - [2 - (4 - クロロフェニル) アミノエトキシ] - 3 - [N - (2 - アミノエチル) - N - (4 - クロロベンゼンスルフォニル)] アミノピリジン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

8.13 (1H, dd, J=4.95, 1.65Hz), 7.62 (2H, d, J=8.42Hz),
 7.42 (2H, d, J=8.42Hz), 7.32 (1H, dd, J=7.71, 1.77Hz),
 7.10 (2H, d, J=8.90Hz), 6.90 (1H, dd, J=7.71, 4.62Hz),
 6.55 (2H, d, J=8.90Hz), 4.41 (2H, t), 3.55 (2H, t), 3.30 (2H, t),
 2.68 (2H, m)

実施例 1 1 4

3 - [N - (2 - アミノエチル) - N - (p - トルエンスルフォニル)] アミノ - 2 - [2 - (p - トリル) アミノエチル] アミノピリジン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.95~7.97 (1H, m), 7.48 (2H, d, J=7.92Hz), 7.18 (2H, d, J=8.25Hz),
 6.88 (2H, d, J=8.25Hz), 6.50 (2H, d, J=8.25Hz), 6.45~6.48 (1H, m),
 6.26~6.30 (1H, m), 3.80~3.90 (1H, m), 3.49~3.69 (2H, m),
 3.23~3.27 (2H, m), 2.92~3.00 (1H, m), 2.64~2.75 (1H, m),
 2.48~2.62 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.14 (3H, s)

実施例 1 1 5

2 - [2 - [N - アセチル - N - (4 - クロロフェニル)] アミノエチル] アミノ - 3 - [N - (2 - アミノエチル) - N - (4 - クロロベンゼンスルフォニル)] アミノピリジン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

8.03 (1H, dd, J=4.95, 1.65Hz), 7.65 (2H, d, J=8.58Hz),
 7.48 (2H, d, J=8.58Hz), 7.39 (2H, d, J=8.57Hz), 7.24 (2H, d, J=8.57Hz),
 6.56 (1H, dd, J=7.59, 1.65Hz), 6.41 (1H, m),
 6.38 (1H, dd, J=7.59, 4.95Hz), 4.35 (1H, m), 3.93 (1H, m),
 3.68 (1H, m), 3.45 (2H, m), 3.13 (1H, m), 2.80 (2H, m), 1.91 (3H, s)

実施例 1 1 6

2 - [2 - [N - (4 - クロロフェニル) - N - エチル] アミノエチル] アミノ - 3 - [N - (2 - アミノエチル) - N - (4 - クロロベンゼンスルフォニル)] アミノピリジン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

8.11 (1H, dd, J=4.62, 1.65Hz), 7.65 (2H, d, J=8.74Hz),
 7.46 (2H, d, J=8.74Hz), 7.13 (2H, d, J=8.91Hz), 6.74 (2H, d, J=8.91Hz),
 6.62 (1H, dd, J=7.58, 1.65Hz), 6.42 (1H, dd, J=7.58, 4.62Hz),
 6.25 (1H, m), 3.89 (1H, m), 3.58 (2H, m), 3.41 (2H, q), 3.08 (1H, m),
 2.77 (1H, m), 2.59 (1H, m), 1.14 (3H, t)

実施例 1 1 7

3 - [N - (2 - アミノエチル) - N - (4 - メトキシベンゼンスルフォニル)] アミノ - 2 - [2 - (4 - クロロフェニル) アミノエチル] アミノピリジン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

8.03～8.05 (1H, m), 7.62 (2H, d, J=8.91Hz), 7.06 (2H, d, J=8.57Hz),
 6.93 (2H, d, J=8.90Hz), 6.56 (2H, d, J=8.58Hz), 6.42～6.53 (1H, br),

6.36～6.41 (1H, m), 3.88～3.99 (1H, m), 3.83 (3H, s),
 3.57～3.76 (1H, m), 3.25～3.38 (2H, m), 2.99～3.07 (1H, m),
 2.74～2.79 (1H, m), 2.55～2.65 (1H, m)

実施例 1 1 8

3-[N-(2-アミノエチル)-N-(p-トルエンスルフォニル)]アミノ
 -2-[2-(4-クロロフェニル)アミノエチル]アミノピリジン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ:

8.03～8.06 (1H, m), 7.56 (2H, d, J=8.25Hz), 7.28 (2H, d, J=6.6Hz),
 7.07 (2H, d, J=6.6Hz), 6.57 (2H, d, J=8.91Hz), 6.41～6.50 (1H, br),
 6.35～6.40 (1H, m), 3.92～4.08 (1H, m), 3.70～3.88 (1H, m),
 3.45～3.67 (1H, m), 3.26～3.41 (2H, m), 3.01～3.09 (1H, m),
 2.76～2.82 (1H, m), 2.63～2.68 (1H, m), 2.43 (3H, s)

実施例 1 1 9

3-[N-(4-アセチルアミノベンセンスルフォニル)-N-(2-アミノエチル)]アミノ-2-[2-(4-クロロフェニル)アミノエチル]アミノピリジン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ:

8.04 (2H, dd, J=4.95, 1.65Hz), 7.63 (2H, d, J=8.91Hz),
 7.58 (2H, d, J=8.91Hz), 7.06 (2H, d, J=8.90Hz),
 6.60 (1H, dd, J=7.59, 1.65Hz), 6.54 (2H, d, J=8.58Hz),
 6.38 (1H, dd, J=7.59, 4.95Hz), 3.88～4.03 (1H, m), 3.70～3.85 (1H, m),
 3.44～3.62 (1H, m), 3.16～3.38 (2H, m), 3.00～3.12 (1H, m),
 2.75～2.89 (1H, m), 2.56～2.68 (1H, m), 2.18 (3H, s)

実施例 1 2 0

3-[N-(2-アミノエチル)-N-(4-ニトロベンゼンスルフォニル)]アミノ-2-[2-(4-クロロフェニル)アミノエチル]アミノピリジン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

8.24 (2H, d, J=8.58Hz) , 8.01 (1H, dd, J=4.62, 1.65Hz) ,
 7.80 (2H, d, J=8.91Hz) , 7.00 (2H, d, J=8.58Hz) , 6.71~6.82 (1H, m) ,
 6.48 (2H, d, J=8.90Hz) , 6.46~6.52 (1H, m) , 6.29~6.37 (1H, m) ,
 3.90~4.04 (1H, m) , 3.64~3.79 (1H, m) , 3.45~3.59 (1H, m) ,
 3.16~3.38 (2H, m) , 3.01~3.14 (1H, m) , 2.76~2.85 (1H, m) ,
 2.52~2.66 (1H, m)

実施例 1 2 1

2 - [2 - [N - (4 - クロロフェニル) - N - ヒドロキシオキザリル] アミノエチル] アミノ - 3 - (4 - クロロベンゼンスルフォニル) アミノピリジン

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ :

7.80 (1H, dd, J=4.9, 1.6Hz) , 7.71 (2H, dm, J=8.6Hz) ,
 7.64 (2H, dm, J=8.6Hz) , 7.39 (2H, dm, J=8.6Hz) , 7.39 (2H, dm, J=8.6Hz) ,
 6.97 (1H, dd, J=7.5, 1.6Hz) , 6.47 (1H, dd, J=7.5, 4.9Hz) ,
 6.41 (1H, br) , 3.78 (2H, brt, J=6.5Hz) , 3.38 (2H, brdt, J=6.5, 5Hz)

実施例 1 2 2

1 - [2 - (4 - クロロフェニル) アミノエトキシ] - 2 - [N - (2 - アミノエチル) - N - (4 - クロロベンゼンスルフォニル)] アミノベンゼン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.66 (2H, d, J=8.58Hz) , 7.45 (2H, d, J=8.58Hz) , 7.31 (1H, m) ,
 7.12 (2H, d, J=8.91Hz) , 6.95 (1H, m) , 6.89 (1H, m) , 6.76 (1H, m) ,
 6.62 (2H, d, J=8.91Hz) , 4.19 (2H, m) , 3.42 (4H, m) , 2.64 (2H, m)

実施例 1 2 3

1 - [2 - (4 - クロロフェニル) アミノエトキシ] - 2 - [N - [2 - (2 - アミノエトキシ) エチル] - N - (4 - クロロベンゼンスルフォニル)] アミノベンゼン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.70 (2H, d, J=8.58Hz), 7.42 (2H, d, J=8.58Hz), 7.34~7.28 (1H, m),
 7.12 (2H, d, J=8.91Hz), 7.00~6.88 (2H, m), 6.58 (2H, d, J=8.91Hz),
 4.13 (2H, m), 3.73 (2H, m), 3.47 (2H, m), 3.34 (4H, m), 2.71 (2H, m)

参考例 9

3-ニトロ-4-(4-モルフォリノ)-1-(4-モルフォリノカルボニル)
ベンゼン

4-フルオロ-3-ニトロ安息香酸2.14gのテトラヒドロフラン溶液にカルボニルジイミダゾール2.06gを加え室温で攪拌した。二酸化炭素の発泡がおさまった後モルホリン2.22gを加え攪拌した。室温で2時間攪拌した後反応液を酢酸エチルで希釈し、2規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘキサン-酢酸エチル=1:1）で精製し、目的物2.66gを橙色結晶として得た。

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.89 (1H, d, J=1.98Hz), 7.58 (1H, dd, J=8.58, 1.98Hz),
 7.13 (1H, d, J=8.58Hz), 3.85 (4H, t, J=4.70Hz), 3.70 (4H, brs),
 3.65 (4H, brs), 3.11 (4H, t, J=4.70Hz)

実施例 1 2 4

3-[N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)]アミノ-4-(4-モルフォリノ)-1-(4-モルフォリノカルボニル)ベンゼン

参考例9の生成物1.0gのエタノール-酢酸エチル溶液30mlに5%パラジウム-カーボン0.2gを加え、水素雰囲気下、原料が消失するまで室温で攪拌した。触媒をろ去した後溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルに溶かし飽和食塩水で洗浄した後有機層を炭酸カリウムで乾燥し溶媒を減圧留去しアニリン体0.90gを得た。このアニリン体をピリジン5mlに溶解し4-クロロベンゼンスルfonylクロリ

ド722mgを氷冷下加えた後室温で1時間攪拌した。過剰のピリジンを留去した後残渣を酢酸エチルで希釈し、2規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘキサン-酢酸エチル=1:1）で精製し、目的物を白色結晶として1.44g得た。

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ:

7.95 (1H, brs), 7.77 (2H, d, J=8.58Hz), 7.56 (1H, s),
7.43 (2H, d, J=8.58Hz), 7.17 (2H, m), 3.95~3.30 (12H, m),
2.63 (4H, m)

実施例125

3-[N-[2-(2-t-ブトキシカルボニルアミノエトキシ)エチル]-N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)]アミノ-4-(4-モルフォリノ)-1-(4-モルフォリノカルボニル)ベンゼン

実施例124の生成物800mg、N-t-ブトキシカルボニルアミノエトキシエタノール423mg、トリフェニルホスфин540mgをテトラヒドロフラン15mℓに溶解し、氷冷下攪拌しながらジイソプロピルアゾカルボキシレート417mgを滴下した。室温で1時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘキサン-酢酸エチル=1:1）で精製し目的物を淡褐色油状物として1.16g得た。

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ:

7.83 (2H, d, J=8.90Hz), 7.52 (2H, d, J=8.90Hz),
7.37 (1H, dd, J=8.24, 1.98Hz), 7.14 (1H, d, J=1.98Hz),
7.12 (1H, d, J=8.24Hz), 4.81 (1H, brs), 4.06~2.80 (24H, m),
1.44 (9H, s)

実施例126

3-[N-[2-(2-アミノエトキシ)エチル]-N-(4-クロロベンゼン

スルフォニル)] アミノ - 4 - (4 - モルフォリノ) - 1 - (4 - モルフォリノカルボキシル) ベンゼン

t - ブトキシカルボニル体398mgを酢酸エチル5mlに溶解した。氷冷下、攪拌しながら4規定塩酸-酢酸エチル溶液2mlを加えた後室温で一晩攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残渣をヘキサンから結晶化し目的物254mgを得た。

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.84 (2H, d, J=8.57Hz), 7.52 (2H, d, J=8.57Hz),
7.38 (1H, dd, J=8.24, 1.98Hz), 7.14 (1H, d, J=1.98Hz),
7.12 (1H, d, J=8.24Hz), 4.06~2.40 (26H, m)

以下実施例124～126と同様な操作により実施例127～139の化合物を得た。

実施例127

2 - (4 - モルフォリノ) - 1 - [N - [2 - (2 - アミノエトキシ) エチル] - N - (4 - クロロベンゼンスルフォニル)] アミノベンゼン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.85 (2H, d, J=8.57Hz), 7.49 (2H, d, J=8.57Hz), 7.31 (1H, m),
7.15 (1H, d, J=7.25Hz), 6.98 (2H, m), 4.01 (2H, m), 3.81 (4H, m),
3.55~2.35 (12H, m)

実施例128

2 - (4 - モルフォリノ) - 1 - [N - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - N - (4 - クロロベンゼンスルフォニル)] アミノベンゼン塩酸塩

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ :

10.26 (1H, brs), 7.32 (2H, d, J=8.58Hz), 7.28~7.32 (1H, m),
7.22 (1H, t, J=8.25Hz), 6.94 (2H, d, J=8.58Hz), 6.82 (1H, d, J=8.56Hz),

6.67 (1H, t, J=7.58Hz), 4.16~4.22 (1H, m), 4.02~4.24 (8H, br),
 2.86~2.91 (2H, m), 2.82 (6H, d, J=3.84Hz)

実施例 1 2 9

2-(1-ピペラジノ)-1-[N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)]アミノベンゼン塩酸塩

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ:

10.26 (1H, brs), 7.31 (2H, d, J=8.58Hz), 7.28~7.32 (1H, m),
 7.22 (1H, t, J=8.24Hz), 6.94 (2H, d, J=8.58Hz), 6.84 (1H, d, J=8.54Hz),
 6.67 (1H, t, J=7.58Hz), 4.16~4.22 (1H, m), 3.04~3.22 (8H, m),
 2.88~2.93 (2H, m), 2.76 (6H, d, J=3.96Hz)

実施例 1 3 0

2-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペラジノ]-1-[N-(2-アミノエチル)-N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)]アミノベンゼン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ:

7.79 (2H, d, J=8.58Hz), 7.51 (2H, d, J=8.58Hz), 7.40~7.15 (4H, m),
 7.06 (1H, m), 6.91~6.82 (3H, m), 3.96~2.44 (12H, m)

実施例 1 3 1

2-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペラジノ]-1-[N-[2-(2-アミノエトキシ)エチル]-N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)]アミノベンゼン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ:

7.87 (2H, d, J=8.58Hz), 7.50 (2H, d, J=8.58Hz), 7.36~7.18 (4H, m),
 7.06~6.95 (2H, m), 6.88 (2H, d, J=8.91Hz), 4.01 (2H, m),
 3.55~2.46 (14H, m)

実施例 1 3 2

2-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペラジノ]-1-[N-[2-(ジ

メチルアミノ)エチル] -N- (4-クロロベンゼンスルフォニル)] アミノベンゼン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.85 (2H, d, J=8.58Hz), 7.49 (2H, d, J=8.58Hz), 7.33~7.18 (2H, m),
 7.23 (2H, d, J=8.91Hz), 7.03~6.94 (2H, m), 6.88 (2H, d, J=8.91Hz),
 3.86~3.64 (2H, m), 3.86~3.64 (6H, m), 2.98 (2H, m), 2.22 (2H, t),
 2.08 (6H, s)

実施例 1 3 3

2-[4-(4-クロロフェニル)-1-ホモピペラジノ]-1-[N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)]アミノベンゼン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.93 (1H, brs), 7.69 (2H, d, J=8.57Hz), 7.53 (1H, d, J=7.92Hz),
 7.42 (2H, d, J=8.57Hz), 7.19 (2H, d, J=9.24Hz), 7.17~6.96 (3H, m),
 6.63 (2H, d, J=9.24Hz), 3.59 (4H, m), 2.88 (2H, m), 2.74 (2H, m),
 1.98 (2H, m)

実施例 1 3 4

2-[4-(4-クロロフェニル)-1-ホモピペラジノ]-1-[N-[2-(2-アミノエトキシ)エチル]-N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)]アミノベンゼン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.81 (2H, d, J=8.58Hz), 7.46 (2H, d, J=8.58Hz), 7.27~7.07 (4H, m),
 6.93~6.82 (2H, m), 6.63 (2H, d, J=9.23Hz), 3.96~2.45 (18H, m),
 2.20~1.80 (2H, m)

実施例 1 3 5

2-[4-(4-クロロフェニル)-1-ホモピペラジノ]-1-[N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)]アミ

ノベンゼン・HC 1

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ :

7.91 (2H, d, J=8.58Hz), 7.75 (2H, d, J=8.58Hz), 7.20~7.26 (1H, m),
 7.18 (2H, d, J=9.24Hz), 7.00 (1H, t, J=7.26Hz), 6.74~6.83 (4H, m),
 4.04~4.10 (1H, m), 3.62~3.68 (2H, m), 3.06~3.60 (10H, m)

実施例 1 3 6

2 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - ピペラジノ] - 3 - [N - (2 - アミノエチル) - N - (4 - クロロベンゼンスルフォニル)] アミノピリジン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

8.25 (1H, dd, J=4.62, 1.82Hz), 7.76 (2H, d, J=8.41Hz),
 7.53 (2H, d, J=8.41Hz), 7.22 (2H, d, J=8.91Hz),
 7.12 (1H, dd, J=7.92, 1.82Hz), 6.87 (2H, d, J=8.91Hz),
 6.79 (1H, dd, J=7.92, 4.62Hz), 4.00~3.34 (6H, m), 3.24 (4H, m),
 2.70 (2H, m)

実施例 1 3 7

2 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - ピペラジノ] - 3 - [N - [2 - (2 - アミノエトキシ) エチル] - N - (4 - クロロベンゼンスルフォニル)] アミノピリジン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

8.22 (1H, dd, J=4.95, 1.98Hz), 7.77 (2H, d, J=8.58Hz),
 7.51 (2H, d, J=8.58Hz), 7.22 (2H, d, J=9.23Hz),
 7.12 (1H, dd, J=7.59, 1.98Hz), 6.88 (2H, d, J=9.23),
 6.75 (1H, dd, J=7.59, 4.95Hz), 4.06~3.08 (14H, m), 2.66 (2H, m)

実施例 1 3 8

2 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 1 - ピペラジノ] - 3 - [N - (2 - ジメチルアミノエチル) - N - (4 - クロロベンゼンスルフォニル)] アミノピリジン

ン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

8.21 (1H, dd, J=4.62, 1.77Hz), 7.75 (2H, d, J=8.58Hz),
 7.50 (2H, d, J=8.58Hz), 7.22 (2H, d, J=8.90Hz),
 7.05 (1H, dd, J=7.71, 1.77Hz), 6.87 (2H, d, J=8.90),
 6.72 (1H, dd, J=7.71, 4.62Hz), 3.98~3.45 (6H, m), 3.22 (4H, m),
 2.24 (2H, m), 2.11 (6H, s)

参考例 1 0

8-t-ブトキシカルボニルアミノ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン
 8-アミノキノリン50gとパラジウム-カーボン5gをエタノール100 ml に加え、
 水素雰囲気下4kgf/cm²で接触還元反応に処した。原料消失を確認後、触媒を除
 き減圧下溶媒を留去した。得られた還元体をクロロホルム300 ml に溶かし氷冷
 攪拌下ジ-t-ブチルジカルボネート83gのクロロホルム溶液を滴下した。滴下
 終了後室温で攪拌し原料消失を確認後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカ
 ゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘキサン-酢酸エチル=4 : 1）で
 精製し、目的物60gを無色結晶として得た。

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.26 (1H, d, J=1.32Hz), 6.82 (1H, d, J=7.59Hz), 6.66 (1H, t, J=7.59Hz),
 6.02 (1H, brs), 3.32 (2H, t, J=5.45Hz), 2.78 (2H, t, J=6.27Hz),
 1.90 (2H, m), 1.50 (9H, s)

参考例 1 1

8-t-ブトキシカルボニルアミノ-1-(4-クロロフェノキシアセチル)-
 1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン

参考例 1 0 の生成体 5 g をピリジン100 ml に溶解し、氷冷攪拌下 4-クロロ
 フェノキシアセチルクロリド5 g を加えた後、室温で攪拌した。原料消失を確認
 後、減圧下溶媒を留去し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無

水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘキサン-酢酸エチル=5:1）で精製し、目的物7gを無色結晶として得た。

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ:

7.91 (1H, d, J=8.25Hz), 7.60 (1H, d, J=7.92Hz), 7.30~6.63 (6H, m),
4.92~4.73 (2H, m), 4.62 (1H, d, J=14.84Hz), 4.35 (1H, d, J=14.84Hz),
2.95~2.63 (2H, m), 2.48~2.21 (2H, m), 1.50 (9H, s)

参考例 1 2

8-t-ブトキシカルボニルアミノ-1-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

参考例 1 1 の生成物20gをテトラヒドロフラン200mlに溶解し、氷冷攪拌下ジメチルスルフィドボラン27mlを滴下した。滴下終了後室温で攪拌し原料消失を確認後、氷冷攪拌下で過剰のアセトン、メタノールを加え室温で攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘキサン-酢酸エチル=15:1）で精製し、目的物16gを無色結晶として得た。

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ:

7.94 (1H, d, J=7.92Hz), 7.86 (1H, s), 7.25 (2H, d, J=8.58Hz),
7.02~6.93 (3H, m), 6.73 (1H, d, J=6.93Hz), 4.10 (2H, t, J=5.12Hz),
3.16 (2H, t, J=5.12Hz), 3.10~3.02 (2H, m), 2.80 (2H, t, J=6.76Hz),
1.89~1.80 (2H, m), 1.48 (9H, s)

実施例 1 3 9

8-(4-クロロベンゼンスルフォニル)アミノ-1-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

参考例 1 2 の生成物31gを酢酸エチル500mlに溶かし、氷冷攪拌下4規定塩酸

-酢酸エチルを滴下した。室温にて緩やかに攪拌し15時間放置後、再び氷冷攪拌下2規定水酸化ナトリウム溶液を加え塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し得られたアミノ体をピリジン400 mlに溶かし、氷冷攪拌下4-クロロベンゼンスルフォニルクロリド20mgを加えた。50°Cで攪拌し原料消失を確認後、減圧下溶媒を留去しクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウム乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘキサン-酢酸エチル=2:1）で精製し目的物を得た。

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ:

8.47 (1H, s), 7.72 (2H, d, J=8.58Hz), 7.54 (1H, d, J=7.91Hz),
 7.39~7.17 (6H, m), 6.93 (1H, t, J=7.92Hz), 6.76 (1H, d, J=6.92Hz),
 4.00 (2H, t, J=4.62Hz), 4.18 (1H, s), 2.92~2.88 (2H, m),
 2.82 (2H, t, J=4.78Hz), 2.73 (2H, t, J=6.77Hz), 1.81~1.73 (2H, m)

実施例140

8-[N-[2-(2-アミノエトキシ)エチル]-N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)]アミノ-1-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-1,2,3,4-テトラヒドロキノン

実施例139の生成物400mg、N-t-ブトキカルボニルアミノエトキシエタノール210mg、トリフェニルfosfin 270mgをテトラヒドロフラン10mlに溶解し、氷冷攪拌下にジイソプロピルアゾカルボキシレート210mgを滴下し、室温に戻して更に1時間攪拌の後、減圧下に溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。得られた油状物のうち400mgを酢酸エチル5mlに溶解し、氷冷攪拌下に4規定塩酸-酢酸エチル溶液2mlを滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性とした後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥

後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をヘキサンから結晶化して目的物282mgを得た。

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.83 (2H, d, J=8.57Hz), 7.47 (2H, d, J=8.58Hz), 7.24 (2H, d, J=8.90Hz),
 6.95~6.99 (1H, m), 6.89 (2H, d, J=8.91Hz), 6.72 (1H, t, J=7.59Hz),
 6.62~6.65 (1H, m), 4.17~4.32 (1H, m), 3.85~4.00 (1H, m),
 3.72~3.84 (1H, m), 3.49~3.60 (1H, m), 3.27~3.47 (2H, m),
 3.26~3.85 (2H, m), 3.40~3.80 (1H, m), 2.71~2.85 (1H, m),
 2.50~2.70 (1H, m), 1.87~2.20 (1H, m), 1.76~1.82 (1H, m),
 1.10~1.38 (4H, m), 0.84~0.92 (1H, m)

参考例 1 3

2-(4-クロロフェニルチオ)ニトロベンゼン

2-フルオロニトロベンゼン1.5g、4-クロロチオフェノール1.5gをエタノール30mℓに溶解し、炭酸カリウム1.4gを加え、60°Cで5時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、残渣に水50mℓを加え、酢酸エチル30mℓで2回抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をジエチルエーテルより再結晶し、目的物2.1gを淡褐色結晶として得た。

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

8.22 (1H, d, J=8.25Hz), 7.52 (2H, d, J=8.91Hz), 7.45 (2H, d, J=8.91Hz),
 7.37 (1H, t, J=7.92Hz), 7.20~7.27 (1H, m), 6.86 (1H, d, J=7.92Hz)

参考例 1 4

2-(4-クロロフェニルチオ)アニリン

2-(4-クロロフェニルチオ)ニトロベンゼン1.0gを酢酸5mℓ、6規定塩酸5mℓに溶解し、スズ1.0gを加え、室温で6時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、水50mℓを加え、炭酸カリウムでpH 9~10に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留

去後得られた残渣に酢酸エチルを加え攪拌して結晶化し、目的物880mgを淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.41 (1H, dd, J=7.59, 1.32Hz), 7.23 (1H, t, J=5.94Hz),
7.16 (2H, d, J=8.58Hz), 6.99 (2H, d, J=8.58Hz), 6.71~6.78 (2H, m),
4.26 (2H, brs)

実施例 1 4 1

N - (4 - クロロベンゼンスルフォニル) - 2 - (4 - クロロフェニルチオ) アニリン

参考例 1 4 の生成物800mgをピリジン 5mℓに溶解し、氷冷攪拌下 4 - クロロベンゼンスルフォニルクロリド742mgを加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル50mℓを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒；クロロホルム-エタノール=100 : 5) で精製し、目的物1.2gを無色結晶として得た。

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.95 (1H, d, J=8.91Hz), 7.54 (2H, d, J=8.57Hz), 7.38~7.46 (2H, m),
7.27 (2H, d, J=8.58Hz), 7.11 (2H, d, J=8.58Hz), 6.74 (2H, d, J=8.91Hz)

実施例 1 4 2

2 - (4 - クロロフェニルチオ) - N - (4 - クロロベンゼンスルフォニル) - N - (2 - ジメチルアミノエチル) アニリン・HCl

実施例 1 4 1 の生成物 1 g を無水テトラヒドロフラン 5mℓに溶解し、トリフェニルホスフィン0.96g、N, N-ジメチルアミノエタノール0.32gを加え、氷冷下 5 分間攪拌後、ジイソプロピルアジカルボキシレート0.74gをゆっくり滴下した。滴下後室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒；酢酸エチル-ヘキサン= 1 : 3) で精製

し、淡黄色油状物0.38gを得た。この油状物0.35gを酢酸エチル8mlに溶解し、室温攪拌下、4規定塩酸-酢酸エチル溶液0.2mlを加え、室温で3時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、n-ヘキサンで洗浄後、40°Cで6時間減圧乾燥して目的物0.32mgを無色粉末として得た。

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ :

10.32 (1H, brs) , 7.72 (2H, d, J=8.58Hz) , 7.62 (2H, d, J=8.58Hz) ,
7.42 (2H, d, J=8.58Hz) , 7.34~7.41 (1H, m) , 7.14 (1H, t, J=7.56Hz) ,
7.06 (2H, d, J=8.56Hz) , 6.82 (1H, d, J=7.58Hz) , 6.76 (1H, d, J=8.21Hz) ,
4.02 (2H, brs) , 3.21 (2H, d, J=6.6Hz) , 2.76 (6H, s)

参考例 1 5

2-(4-クロロフェノキシ)ニトロベンゼン

2-フルオロニトロベンゼン1.5g、4-クロロフェノール1.3gをジメチルホルムアミド20mlに溶かし、炭酸カリウム1.4gを加えて80°Cで一晩攪拌した。冷後、水100mlを加え、酢酸エチル50mlで2回抽出した。水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をメタノールより再結晶し、淡黄色結晶の目的物2.2gを得た。

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

8.22 (1H, d, J=8.22Hz) , 7.42 (2H, d, J=8.94Hz) , 7.36 (1H, t, J=7.92Hz) ,
7.20~7.24 (1H, m) , 7.22 (2H, d, J=8.94Hz) , 6.84 (1H, d, J=7.92Hz)

参考例 1 6

2-(4-クロロフェニルアミノ)ニトロベンゼン

2-フルオロニトロベンゼン3.0g、4-クロロアニリン2.5gをピリジン30mlに溶かし、80°Cで18時間攪拌した。冷後、水100mlを加え、酢酸エチル50mlで3回抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し残渣を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶を行い、淡褐色結晶の目的物2.5gを得た。

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

9.40 (1H, brs), 8.20 (1H, dd, J=8.58Hz), 7.37 (2H, d, J=8.90Hz),
 7.35~7.39 (2H, m), 7.21 (2H, d, J=8.90Hz), 7.15~7.19 (2H, m),
 6.80 (1H, t, J=7.26Hz)

以下、参考例14、実施例141、142に従って実施例143~146の化合物を得た。

実施例143

1-N-[2-(2-アミノエトキシ)エチル]-N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-2-(4-クロロフェニルチオ)アニリン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.71 (2H, d, J=8.91Hz), 7.43 (2H, d, J=8.58Hz), 7.31 (2H, d, J=8.58Hz),
 7.25 (2H, d, J=8.58Hz), 7.11~7.18 (2H, m), 7.05~7.93 (1H, m),
 6.93 (1H, d, J=7.58Hz), 3.80~3.90 (2H, m), 3.53~3.65 (2H, m),
 3.33~3.43 (2H, m), 2.72~2.75 (2H, m)

実施例144

1-[N-[2-(2-アミノエトキシ)エチル]-N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)]-2-(4-クロロフェノキシ)アニリン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

8.11 (1H, s), 7.70 (2H, d, J=8.58Hz), 7.57 (2H, d, J=8.58Hz),
 7.40 (2H, d, J=8.91Hz), 7.30~7.36 (1H, m), 7.13~7.19 (1H, m),
 6.79 (2H, d, J=8.91Hz), 6.80 (1H, t, J=4.29Hz), 3.47~3.80 (4H, m),
 2.86 (2H, t, J=5.28Hz)

実施例145

1-[N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)]-2-(4-クロロフェノキシ)アニリン・HCl

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ :

10.35 (1H, br), 7.73 (2H, d, J=8.58Hz), 7.60 (2H, d, J=8.58Hz),
 7.41 (2H, d, J=8.58Hz), 7.34~7.42 (1H, m), 7.17 (1H, t, J=7.59Hz),
 6.84 (1H, d, J=8.58Hz), 6.76 (1H, d, J=8.24Hz), 4.03 (2H, br),
 3.21 (2H, t, J=6.6Hz), 2.79 (6H, s)

実施例 1 4 6

N - [2 - (2 - アミノエトキシ) エチル] - N - (4 - クロロベンゼンスルフ
 ォニル) - N' - (4 - クロロフェニル) - o - フェニレンジアミン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.63 (2H, d, J=8.58Hz), 7.39 (2H, d, J=8.57Hz), 7.13~7.20 (4H, m),
 7.00 (2H, d, J=8.91Hz), 6.76 (1H, s), 6.68 (1H, t, J=7.92Hz),
 4.26 (1H, br), 3.51~3.68 (2H, m), 3.28~3.41 (4H, m),
 3.15~3.33 (2H, m)

実施例 1 4 7

N - (4 - クロロベンゼンスルフォニル) - N - (2 - ジメチルアミノエチル)
 - N' - [2 - (4 - クロロベンジルオキシ) エチル] - o - フェニレンジアミ
 ン

¹H-NMR(270MHz, CDCl₃) δ :

7.66 (2H, d, J=8.58Hz), 7.24 (2H, d, J=8.57Hz), 7.16 (1H, t, J=5.61Hz),
 6.85~6.91 (4H, m), 6.72 (1H, d, J=8.25Hz), 6.45~6.49 (2H, m),
 5.77 (1H, t, J=5.94Hz), 4.72 (2H, s), 4.04~4.11 (3H, m),
 3.48~3.56 (2H, m), 3.00~3.08 (1H, m), 2.36~2.40 (1H, m),
 2.15 (6H, s)

実施例 1 4 8

(1) N - (4 - クロロベンゼンスルフォニル) - o - フェニレンジアミン

1 ℥ 三颈フラスコに、o - フェニレンジアミン56.13g、ピリジン350mℓをくわ
 え、攪拌子にて攪拌して溶解後、氷水浴冷却して反応液内部温度を2~3°Cとし

た。この中に、ピリジン100mlに溶解した4-クロロフェニルスルフォニルクロライド73.04g溶液を滴下ロートにて滴下した。反応温度を10°C以下に保ち70分間を要して滴下した。反応液は濃紫赤色を呈した。続いて15分間同温にて攪拌した後、氷水浴を取り去り室温に戻しつつ1時間攪拌した。溶媒のピリジンを外温50°Cにてアスピレータ減圧下留去して、酢酸エチル1lに希釈ののち2l分液ロートに移して、水0.5lおよび2N-塩酸水溶液を適量加え、洗浄液のpHが2~3となるように2N-塩酸水溶液の添加量を調節した。洗浄液は酢酸エチル0.3lにて2回抽出した。得られた酢酸エチル層を、飽和食塩水0.3lにて3回洗浄し、無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥後、溶媒を減圧留去して赤色粗結晶を析出させた。得られた結晶に酢酸エチル0.3lを加えて溶解し、ヘキサン：酢酸エチル=10:1 1lを加えて再度結晶化させた。生じた結晶を吸引ろ過し、同混合溶媒を用いて洗浄し、風乾することによって淡黄色結晶79.28gを得た。再結晶母液及び洗浄液を合わせて溶媒を減圧留去し、残留物に同様にして酢酸エチル30mlを加えて溶解し、ヘキサン：酢酸エチル=10:1 100mlを加えて再度結晶化させ、吸引ろ過、洗浄および風乾後、淡黄色結晶を6.41g得た。2回の再結晶により目的生成物を85.69g得た。

Mp. : 140.0°C

¹H-NMR(測定溶媒: CDCl₃) δ:

7.68 (2H, dt, J=9, 2Hz), 7.43 (2H, dt, J=9, 2Hz), 7.06 (1H, ddd, J=8, 8, 2Hz),
 6.75 (1H, dd, J=8, 1.3Hz), 6.55 (1H, ddd, J=8, 8, 1.3Hz),
 6.48 (1H, dd, J=8, 2Hz), 6.25 (1H, brs), 4.10 (2H, br)

(2) N-(4-クロロフェノキシアセチル)-N'-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-O-フェニレンジアミン

2l三頸フラスコに、(1)の生成物84.71g、ピリジン28.40gおよびジクロロメタン700mlを加え、攪拌子にて攪拌溶解し、水浴を使用して内部温度を16~17°Cに調節した。この温度を保ちつつ、4-クロロフェノキシアセチルクロライド

70.74gのジクロロメタン100ml溶液を氷冷しつつ滴下ロートを用いて滴下した。滴下中に結晶が析出するが、約1時間をして滴下後、更に同温にて1時間攪拌した。結晶を吸引ろ過してジクロロメタン洗浄して風乾した。ろ液と洗浄液を合わせて、溶媒を減圧留去し、得られた結晶性残留物にメタノール500mlを加え、懸濁攪拌し、20%水酸化ナトリウム水溶液を60ml加えて不要物を溶解させると同時に、一部生じるスルホンアミドのN-アシル体を加水分解した。続いて約半量のメタノールを減圧留去し、2N-塩酸水溶液を加えて酸性にすると淡小豆色結晶が析出した。室温下約3時間攪拌後、結晶を吸引ろ過して風乾した。反応液から得られた結晶と合わせ、メタノール1lを加えて15分間加熱還流した。結晶は赤色から黄色となって溶媒に移行し、ほぼ無色となった。放置して室温に戻した後結晶を吸引ろ過し、メタノール200mlで2回洗浄した。風乾後、ほぼ無色の目的生成物を128.50g得た。

Mp. : 188.5°C

¹H-NMR(測定溶媒: CDCl₃) δ:

7.81 (1H, dd, J=8, 1.5Hz), 7.61 (2H, dt, J=9, 2Hz), 7.38 (2H, dt, J=9, 2Hz),
 7.32 (2H, dt, J=9, 3.5Hz), 7.30 (1H, ddd, J=8, 8, 1.5Hz),
 7.07 (1H, ddd, J=8, 8, 1.5Hz), 6.97 (2H, dt, J=9, 3.5Hz), 6.88 (1H, brs),
 6.84 (1H, dd, J=8, 1.5Hz), 4.57 (2H, s)

(3) N-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-N'-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-o-フェニレンジアミン

2l三頸フラスコに、(2)の生成物100.00gを攪拌子およびテトラヒドロフラン500mlを加えて攪拌して溶解し、氷水浴を用いて冷却し内部温度を2~3°Cとした。この中に、ボラン-テトラヒドロフラン錯体-1Mテトラヒドロフラン溶液532mlをシリンジを用いて加え、5°C 1時間攪拌後、室温にて4時間攪拌して、ほぼ無色の反応液を得た。再び氷水浴冷却し、メタノール100mlをピペットを用いて少しづつ加え、過剰のボラン-テトラヒドロフラン錯体を分解した。

水素ガスの発生が止んでから氷水浴を取り去り、室温に戻しつつ1時間攪拌した。ろ紙の纖維など微量の不純物を吸引ろ過にて除き、溶媒を減圧留去し、乾固する前にメタノール300mlを加えて結晶化させた。約半量のメタノールを再度減圧留去し、無色の泥状物を得た。これを水1lを加え、攪拌し、結晶を吸引ろ過して水洗し、3日間風乾して、目的生成物を97.12g得た。このものは、精製することなく次の反応に用いた。

Mp. : 157.5°C

¹H-NMR(測定溶媒: CDCl₃) δ:

7.65 (2H, dt, J=9, 2Hz), 7.38 (2H, dt, J=9, 2Hz), 7.23 (2H, dt, J=9, 3.5Hz),
 7.15 (1H, ddd, J=8, 8, 4Hz), 6.85 (2H, dt, J=9, 3.5Hz),
 6.74 (1H, brd, J=8Hz), 6.49~6.56 (2H, m), 6.20 (1H, brs).
 4.74 (1H, br), 4.07 (2H, t, J=6Hz), 3.47 (2H, brq)

(4) N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-N-(2-ジメチルアミノエチル)-N'-(2-(4-クロロフェノキシ)エチル)-o-フェニレンジアミン

1l三頸フラスコに、(3)の生成物41.90g、2-ジメチルアミノエチルクロライド塩酸塩17.25g、攪拌子および2-プロパノール530mlを加え、攪拌下、ペレット状水酸化ナトリウム8.81gを加えて室温下1時間攪拌した。生じた塩のため攪拌が困難となり、2-プロパノール530mlを追加して更に30分間攪拌した。続いて油浴にて加温し、約30分間を要して反応温度を60°Cに上げ、60°Cにて1時間攪拌した後、室温下放冷した。溶媒を減圧留去し、メタノール300mlを加えて再度溶媒を減圧留去した後メタノール100mlを加えて泥状とし、水300mlを加えて再度溶媒を減圧留去した後メタノール100mlを用いて水洗し、2日間風乾して、目的生成物をクリーム白色の粉末として47.25g得た。この結晶にメタノール470mlを加えて加熱還流させて溶解し、室温に3時間放置して再結晶した。結晶を吸引ろ過後メタノール100mlで2回洗净し、風乾して実施例2と同一化合物である

ほぼ無色の結晶42.05を得た。

Mp. : 102.3°C

¹H-NMR(測定溶媒: CDCl₃) δ:

7.65 (2H, d, J=8.58Hz), 7.40 (2H, d, J=8.58Hz), 7.24 (2H, d, J=8.91Hz),
 7.18 (1H, m), 6.87 (2H, d, J=8.91Hz), 6.72 (1H, d, J=8.25Hz),
 6.52 (1H, dd, J=8, 6.5Hz), 6.47 (1H, dd, J=8, 2.3Hz), 5.78 (1H, brt),
 4.02~4.14 (3H, m), 3.51 (2H, m), 3.08 (1H, m), 2.38 (1H, m),
 2.17 (6H, s), 2.13 (1H, m)

(5) N-(4-クロロベンゼンスルフォニル)-N-(2-ジメチルアミノエチル)-N'-[2-(4-クロロフェノキシ)エチル]-o-フェニレンジアミン 1-リン酸塩

(4) の生成物40.00gにアセトン400mℓを加えて溶解し、油浴加温下、オルトリリン酸8.00gのアセトン200mℓ溶液およびエタノール200mℓを順次加え、加熱攪拌した。しばらくすると結晶が生じ、1時間加熱還流後、油浴を取り去り室温に戻しつつ攪拌した。生じた結晶を吸引ろ過してアセトン150mℓを用いて3回洗浄した。得られた結晶を風乾した後、真空ポンプで乾燥し、目的生成物43.90gを無色結晶として得た。

Mp. : 160.3°C

¹H-NMR(測定溶媒: CDCl₃) δ:

7.72 (2H, dt, J=9, 2Hz), 7.63 (2H, dt, J=9, 2Hz), 7.35 (2H, dt, J=9, 3.5Hz),
 7.17 (1H, ddd, J=8, 6, 3Hz), 7.0~7.8 (3H, br), 7.00 (2H, dt, J=9, 3.5Hz),
 6.78 (1H, brd, J=8Hz), 6.49 (1H, dd, J=8, 6Hz), 6.47 (1H, dd, J=8, 3Hz),
 5.7~6.0 (1H, br), 4.10 (2H, t, J=5.5Hz), 4.02 (1H, ddd, J=14, 9, 5.5Hz),
 3.46 (2H, brt, J=5.5Hz), 3.21 (1H, ddd, J=14, 5.5, 4Hz), 2.37~2.48 (1H, m),
 2.22~2.33 (1H, m), 2.23 (6H, s), 水分0.2%以下

DSC: 吸熱ピーク158.7°C(10°C/min)

(6) (5)において用いたオルトリン酸に代えて、リン酸1水和物を用いても(5)の化合物が得られたが、室温においてリン酸1水和物を用いると、ほぼ同様な収率で、赤外線スペクトルの異なる(4)の化合物リン酸1水和物を得ることができた。この化合物は加熱により(5)の化合物に移行した。

(4)の化合物リン酸1水和物の物性を以下に記す。

無色結晶

Mp. : 140.0°C

$^1\text{H-NMR}$ (測定溶媒: CDCl_3) δ : (5) 化合物に同じ。

水分: 約 3 %

DSC: 吸熱ピーク 118.2°C($10^\circ\text{C}/\text{min}$)

試験例 1

エタノール潰瘍

24時間絶食させたラットに薬物を経口投与し、1時間後に99.5%エタノールの1ml/ラットを経口投与した。エタノール投与1時間後に開腹し腺胃部の潰瘍径を計測した。結果を表1に示す。

表 1

実施例	ED ₅₀ (mg/kg)	比抑制 (%)	実施例	ED ₅₀ (mg/kg)	比抑制 (%)
3	14	88	47		100
4	5.3	85	68		94
8		86	70		96
9		85	86		79
10		82	95		99
11		96	97		81
21		99	106	8.4	98
23		98	111		100
26		98	113		87
28		100	116		99
33		83	122		99
35		99	134		98
41		98	136		80
43		78	140		94

試験例 2

塩酸エタノール潰瘍

24時間絶食したラットに薬物を経口投与し、1時間後に0.15規定塩酸を含む60%エタノールを1ml/ラット経口投与した。エタノール投与1時間後に腺胃部の潰瘍径を計測し、抗潰瘍効果を判定した。

表 2

実施例	比抑制%	実施例	比抑制%
3	91	53	92
32	88	54	77
36	92	55	88
38	93	56	88
40	88	58	88
42	91	69	99
44	87	71	99
48	85	132	88
50	81	135	89
51	83	142	98
52	87		

試験例 3

胃酸分泌抑制

24時間絶食させたラットをエーテル麻酔下に開腹し、幽門部を結紮後、薬物を十二指腸内投与して4時間後に胃を摘出した。摘出した胃から胃液を採取し、適定法により総酸度を求め、酸分泌抑制効果とした。

表 3

実施例	比抑制 (%)	実施例	比抑制 (%)
13	82	70	81
21	76	95	90
26	82	131	89
43	80	134	87
45	80	137	76
61	87	140	85
68	83		

試験例 4

H/K-ATPase阻害

ウサギ胃粘膜より分離精製したH/K-ATPaseを用い、pH7.4の条件下での阻害作用を測定した。

表 4

実施例	I C ₅₀ (μM)	実施例	I C ₅₀ (μM)
4	7.4	27	38.0
21	49.4	28	79.0
22	190	29	5.0
23	230	70	1.1
24	130	86	1.1
25	140	140	2.0
26	2.1	144	11.4

試験例 5

ヘリコバクター・ピロリ抗菌作用

臨床分離10菌株を用い、寒天平板希釈法により最小発育阻止濃度(MIC値)を測定した。

表 5

実施例	M I C (μ g/ml)	実施例	M I C (μ g/ml)
3	0.78~3.13	77	6.25~12.5
4	25~50	92	>100
8	1.56~6.25	95	50~>100
9	25~50	97	25~100
10	25~100	111	25
13	25~50	112	12.5~50
14	6.25~50	113	25~50
17	25~50	114	12.5~25
21	50~100	116	6.25~12.5
60	6.25~25	122	12.5~25
62	1.56~12.5	132	3.13~12.5
65	6.25~25	136	3.13~12.5
68	100~>100	138	3.13~12.5
70	6.25~12.5	144	25~50

試験例 6

溶血作用

1 %DMSO溶解生理食塩液に溶解した化合物溶液に一定量の10%ラット洗浄赤血球液を加え、30分間37°Cでインキュベーション後に遠心分離して得られた上清の

吸光度を測定(540nm)した。生理食塩液ならびに蒸留水で得られた吸光度をそ
れぞれ溶血率0%および100%として各溶血率を求めた。

表 6

実施例	HC_{50} ($\mu g/ml$)	実施例	HC_{50} ($\mu g/ml$)
3	72.3	42	>100
21	71.1	50	>100
22	55.7	51	84.6
24	99.6	57	>100
25	120	58	71.2
30	>100	128	>100
32	>100	129	>100
43	>100	145	>100
40	>100		

実施例3の化合物を用いた製剤例を以下に示す。ただしこれに限定されるものではなく、錠剤、顆粒剤のほかに、注射剤、散剤、カプセル剤、座剤、軟膏剤、クリーム剤等医薬品として投与しうるすべての剤形を含む。

実施例149

<錠剤>

実施例3の化合物	10mg
乳糖	118.3mg
微結晶セルロース	30mg
ヒドロキシプロピルセルロース	0.9mg
ステアリン酸マグネシウム	0.9mg

上記成分を均一に混合し、常法に従って150mgの錠剤を得る。

実施例 150

<顆粒剤>

実施例 3 の化合物	10mg
乳糖	113.5mg
コーンスター	70mg
ヒドロキシプロピルセルロース	1mg
ステアリン酸マグネシウム	2.5mg

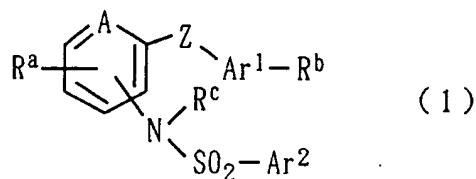
上記成分を均一に混合し、湿式又は乾式法により顆粒剤を得る。

産業上の利用可能性

本発明のスルフォンアミド誘導体(1)又はその塩はラジカルスカベンジ作用、胃粘液分泌増強作用、抗H P菌作用などを併せ持ち、実験潰瘍に有効であり、消化性潰瘍治療剤として有用である。

請求の範囲

1. 次の一般式(1)



(式中、Aは窒素原子又は基-C(R¹)=を示し；

Zは単結合、酸素原子、硫黄原子、イミノ基、

-N(R²)-(CH₂)_n-、-N(R²)-(CH₂)_n-N(R³)-、-N(R²)-(CH₂)_n-O-、

-N(R²)-(CH₂)_n-S-、-N(R²)-(CH₂)_n-NHSO₂-、-N(R²)-CH₂CH=CH-、

-O(CH₂)_n-N(R³)-、又は-N(R²)-(CH₂)_n-O-CH₂-を示し；

A r¹は芳香族炭化水素基、又は飽和もしくは不飽和の複素環式基を示し；

A r²はハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、アセトアミド基およびニトロ基から選ばれる1～3個の置換基が置換していてもよいフェニル基、アルキル基、ナフチル基、キノリル基、イソキノリル基、チエニル基又はピリジル基を示し；

R^aは水素原子、モルフォリノイル基、アルコキシ基又はアミノアルコキシ基を示し；

R^bは水素原子、ハロゲン原子、アルキル基又はアルコキシ基を示し；

R^cは水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基又はハロゲノベンゼンスルフォニル基を示し；

R¹は水素原子を示すか、R²と一緒にになってトリメチレン基を形成し；

R^2 は水素原子、アルキル基、ジアルキルアミノアルキル基、ベンジル基、ハロゲノフェニル基又はハロゲノベンゼンスルフォニル基を示すか、 R^1 と一緒にになってトリメチレン基を形成するか、 R^3 と一緒にになってエタンジオイル基又はアルキレン基を形成し；

R^3 は水素原子、アルキル基、ヒドロキシオキザリル基、アルカノイル基、スルフォニル基、アルコキシカルボニル基、ハロゲノベンゼンスルフォニル基を示すか、又は R^2 と一緒にになってエタンジオイル基もしくはアルキレン基を形成し；

n は 2～4 の数を示す

ただし、 A r^2 がイソキノリル基のとき、 Z は $-N(R^2)-CH_2-CH=CH-$ ではない】

で表されるスルファンアミド誘導体又はその塩。

2. R^c が、アミノ基、ジアルキルアミノ基、アミノアルコキシ基、ジアルキルアミノアルコキシ基、複素環式基、ヒドロキシ基、から選ばれる置換基を有するアルキル基である請求項 1 記載のスルファンアミド誘導体又はその塩。

3. 請求項 1 又は 2 記載のスルファンアミド誘導体又はその塩を有効成分とする医薬。

4. 消化性潰瘍治療剤である請求項 3 記載の医薬。

5. 抗ヘリコバクターピロリ菌剤である請求項 3 記載の医薬。

6. 請求項 1 又は 2 記載のスルファンアミド誘導体又はその塩および薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

7. 請求項 1 又は 2 記載のスルファンアミド誘導体又はその塩の医薬としての使用。

8. 請求項 1 又は 2 記載のスルファンアミド誘導体又はその塩の消化性潰瘍治療剤としての使用。

9. 請求項1又は2記載のスルフォンアミド誘導体又はその塩の有効量を投与することを特徴とする消化性潰瘍の処置方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/01621

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07C311/08, C07C311/21, C07C323/49, C07D213/76, C07D213/38, C07D295/12, C07D295/18, C07D217/22, C07D215/40, C07D401/12,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07C311/08, C07C311/21, C07C323/49, C07D213/76, C07D213/38, C07D295/12, C07D295/18, C07D217/22, C07D215/40, C07D401/12,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	SOBLE, Michelle J. et al., "Dose-dependent skin ulcers in mice treated with DNA binding antitumor antibiotics", Cancer Chemother. Pharmacol., 1987, Vol. 20 No. 1, p.33-36	1, 3, 6-7 2, 4-5, 8
X A	JP, 7-2757, A (Roemmers S.A.), 6 January, 1995 (06. 01. 95) & EP, 606658, A1 & US, 5614536, A	1-3, 6-7 4-5, 8
X A	JP, 7-309872, A (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), 28 November, 1995 (28. 11. 95) (Family: none)	1, 3, 6-7 2, 4-5, 8
X A	JP, 8-507503, A (Boehringer Mannheim GmbH.), 13 August, 1996 (13. 08. 96) & WO, 94/20467, A1 & EP, 687253, A1	1, 3, 6-7 2, 4-5, 8
X A	JP, 5-39256, A (Eisai Co., Ltd.), 19 February, 1993 (19. 02. 93) & EP, 472053, A2 & US, 5250549, A	1, 3, 6-7 2, 4-5, 8

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E"	earlier document but published on or after the international filing date
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
29 June, 1999 (29. 06. 99)

Date of mailing of the international search report
13 July, 1999 (13. 07. 99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Faxsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/01621

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP, 2-256667, A (Masatoshi Yamato), 17 October, 1990 (17. 10. 90) & EP, 376166, A1 & US, 5217961, A	1, 3, 6-7 2, 4-5, 8
X A	JP, 2-83369, A (Pfizer Inc.), 23 March, 1990 (23. 03. 90) & EP, 359389, A1 & US, 4968704, A	1, 3, 6-7 2, 4-5, 8
X A	JP, 63-93765, A (Bayer AG.), 25 April, 1988 (25. 04. 88) & EP, 261539, A2 & US, 5093340, A	1, 3, 6-7 2, 4-5, 8
X A	JP, 62-255480, A (Pfizer Ltd.), 7 November, 1987 (07. 11. 87) & EP, 244115, A2 & US, 4788196, A	1, 3, 6-7 2, 4-5, 8
X A	JP, 61-152681, A (Dr. Karl Thomae GmbH.), 11 July, 1988 (11. 07. 88) & EP, 185345, A1 & US, 4716169, A	1, 3, 6-7 2, 4-5, 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/01621

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 9

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

It pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/01621

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D401/04, A61K31/18, A61K31/44, A61K31/40, A61K31/535, A61K31/47,
A61K31/445, A61K31/495

B. (Continuation) FIELDS SEARCHED

C07D401/04, A61K31/18, A61K31/44, A61K31/40, A61K31/535, A61K31/47,
A61K31/445, A61K31/495

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP99/01621

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl.° C07C311/08, C07C311/21, C07C323/49, C07D213/76, C07D213/38, C07D295/12, C07D295/18, C07D217/22, C07D215/40, C07D401/12, C07D401/04, A61K31/18, A61K31/44, A61K31/40, A61K31/535, A61K31/47, A61K31/445, A61K31/495

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl.° C07C311/08, C07C311/21, C07C323/49, C07D213/76, C07D213/38, C07D295/12, C07D295/18, C07D217/22, C07D215/40, C07D401/12, C07D401/04, A61K31/18, A61K31/44, A61K31/40, A61K31/535, A61K31/47, A61K31/445, A61K31/495

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	SOBLE, Michelle J. et al., "Dose-dependent skin ulcers in mice treated with DNA binding antitumor antibiotics", Cancer Chemother. Pharmacol., 1987, Vol. 20 No. 1, p. 33-36	1, 3, 6-7 2, 4-5, 8
X A	JP, 7-2757, A (レシタルス・ソシエティ・アノニマ・イ・セ・エフ) 6. 1月. 1995 (06. 01. 95) &EP, 606658, A1 &US, 5614536, A	1-3, 6-7 4-5, 8
X A	JP, 7-309872, A (株式会社大塚製薬工場) 28. 11月. 1995 (28. 11. 95) (ファミリーなし)	1, 3, 6-7 2, 4-5, 8
X A	JP, 8-507503, A (ペーリングター マンハイム ケゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハツシング) 13. 8月. 1996 (13. 08. 96) &WO, 94/20467, A1 &EP, 687253, A1	1, 3, 6-7 2, 4-5, 8

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

29. 06. 99

国際調査報告の発送日

13.07.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

本堂 裕司

印

4 H

9049

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP99/01621

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 5-39256, A (エーザイ株式会社)	1, 3, 6-7
A	19.2月.1993(19.02.93) &EP, 472053, A2 &US, 5250549, A	2, 4-5, 8
X	JP, 2-256667, A (大和正利)	1, 3, 6-7
A	17.10月.1990(17.10.90) &EP, 376166, A1 &US, 5217961, A	2, 4-5, 8
X	JP, 2-83369, A (ファイザー・インコーポレイテッド)	1, 3, 6-7
A	23.3月.1990(23.03.90) &EP, 359389, A1 &US, 4968704, A	2, 4-5, 8
X	JP, 63-93765, A (バイエル・アクチエンゲゼルシャフト)	1, 3, 6-7
A	25.4月.1988(25.04.88) &EP, 261539, A2 &US, 5093340, A	2, 4-5, 8
X	JP, 62-255480, A (ファイザー・リミテッド)	1, 3, 6-7
A	7.11月.1987(07.11.87) &EP, 244115, A2 &US, 4788196, A	2, 4-5, 8
X	JP, 61-152681, A (トクトル カール トーメー ケゼルシャフト ミット ベシレンクテル ハフツング)	1, 3, 6-7
A	11.7月.1988(11.07.88) &EP, 185345, A1 &US, 4716169, A	2, 4-5, 8

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 _____ 9 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

治療による人体の処置方法に関するものであり、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。

2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

This Page Blank (uspto)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

This Page Blank (uspto)